



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia

Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal

**Estudio epidemiológico de brotes recientes de chinche de cama,
Cimex spp., en Colombia y en España**

por

JULIÁN FELIPE PORRAS VILLAMIL

Directores

Dr. MÀRIUS VICENT FUENTES i FERRER

Profesor Titular de Parasitologia

Grupo de Investigación Parásitos y Salud

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia

Facultat de Farmàcia, Universitat de València

Dr. RUBÉN BUENO MARÍ

Grupo de Investigación Parásitos y Salud

Facultat de Farmàcia, Universitat de València

Dra. SANDRA SÁEZ DURÁN

Grupo de Investigación Parásitos y Salud

Facultat de Farmàcia, Universitat de València

València, septiembre de 2023

Dedicatoria

*Dedico especialmente esta tesis
a mi papá, mi mamá y mi familia,
por su incondicional y amoroso apoyo,
por su indescriptible y afectuoso puntal,
sin ninguno de los cuales
nada de esto hubiera sido posible*

Agradecimientos

Agradezco profundamente a la Universitat de València y a los profesores que en ella laboran, por brindar un espacio de discusión, análisis y enseñanza.

Agradezco a los docentes de la Facultat de Farmàcia en especial a los docentes del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia y a los del Grupo de Investigación Parásitos y Salud, por el apoyo, la paciencia, las discusiones y los consejos recibidos. Este agradecimiento es extensivo a su vez al personal administrativo y al personal auxiliar de laboratorio sin los cuales todo se realizaría más difícilmente. También agradezco a todas mis compañeras de doctorado, que hicieron todos esos días y meses una experiencia memorable.

Agradezco profunda y eternamente al Doctor Màrius Vicent Fuentes i Ferrer por todas las enseñanzas y oportunidades dadas, toda la paciencia, las correcciones y la ayuda en el desarrollo de esta tesis.

Así mismo, agradezco honda y perennemente al Doctor Rubén Bueno Marí por su guía y apertura, así como a Lokímica Laboratorios, sin los cuales la consecución de las muestras no hubiera sido posible.

También agradezco a las Doctoras Sandra Sáez Durán y María Trelis Villanueva por la ayuda, la confianza, la guía y las enseñanzas otorgadas en el desarrollo de este proyecto. Así mismo, extendiendo estos agradecimientos a la Doctora Martha Fabiola Rodríguez, al Doctor John Erick Rivera y a todo el equipo del Laboratorio Instrumental de Alta Complejidad por su apoyo y enseñanzas base al iniciar este proyecto.

Agradezco al Doctor Álvaro Romero y a su familia, sin los cuales el internado en Estados Unidos no hubiera sido posible ni tan agradable. Agradezco a los integrantes de su laboratorio, en especial a John Agnew y a Brittny Blakely, que hicieron de la estadía y pasantía en Estados Unidos una experiencia placentera y educativa. Estos

agradecimientos son extensivos al Doctor Immo Hansen, al Doctor Matthew Pinch y a todos los integrantes de su laboratorio, así como al Doctor Lee Uranga, por todo el apoyo y ayuda otorgados. Por eso, agradezco a la New Mexico State University por todo su apoyo en el desarrollo de la pasantía en esa institución. Así mismo agradezco, al Doctor Michael Bentley y a los demás integrantes de la National Pest Management Association de Estados Unidos por su apoyo y ayuda incondicional en PestWorld.

Agradezco a Francisco Pazos y todos los funcionarios de No Bed Bugs Hong Kong por toda la ayuda y colaboración por la consecución de muestras en esta importante región del globo. Así mismo, extendiendo este agradecimiento a David Mora de Anticimex – España, a William Gonzáles de Fumycontrol – Colombia y a la Doctora Gabi Müller - Suiza por su ayuda en la búsqueda de insectos en Barcelona, Bogotá y Zúrich respectivamente.

Agradezco a Bayer/ENVU, en especial al Doctor Alexander Ko y a la Doctora Xulin Cheng, por la colaboración, seguimiento y recursos para el desarrollo de gran parte de esta investigación, recursos sin los cuales no hubiese sido posible mi pasantía en la New Mexico State University.

Agradezco nuevamente también a mi familia, a mi papá, a mi mamá, a mis hermanas, por ayudarme, por apoyarme y aguantarme en estos años de estudios y los siguientes que tendré. Nombro en especial a mi papá Héctor Julián Porras Ferreira sin el cual no hubiera podido realizar ninguno de mis estudios y a mi mamá María Patricia Villamil Jiménez, quien me ayudó a salir adelante y a ser la persona que soy hoy. A mis hermanitas María Alexandra Porras Díaz, Jessica María Porras Díaz y Ana Patricia Porras Villamil por aguantarme y ayudarme a crecer. A mis sobrinas y a su padre Michael Allen. Agradezco a mis tíos y tías, por todos sus consejos, su apoyo en momentos difíciles, su ayuda, las múltiples revisiones y guía. Agradezco a mis amigos y amigas, en especial a Nadia Katherine Ríos Camargo, por todo su soporte.

Agradezco a las personas que he amado, aquellas personas que me apoyaron pero que ya no están, así como aquellas a las que he tenido que decir adiós. En otras palabras,

gracias eternas y profundas a todas las personas que me han acompañado en este viaje de poco más de 30 años.

Agradezco a Vector and Pest Management™-Colombia, a ACOPI-Colombia y a ANECPLA-España por su colaboración en la distribución de las encuestas. Así mismo, agradezco a todas las personas que las compartieron y respondieron.

Agradezco a las instituciones de Chiquinquirá, Tunja y Bogotá que permitieron el muestreo (Recintos penitenciarios y el IDIPRON), a las personas que allí laboran, y a los pacientes que permitieron el muestreo: su apoyo y ayuda e información, pensamientos, creencias y apertura son lo que permitieron que todo esto hubiera sido posible.

Por último, y no por eso menos importante, agradezco a Dios por el haberme brindado todas estas oportunidades, por haber guiado mi camino y por haber permitido que me encontrase con todas estas personas.

Resumen

Las chinches de cama (*Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus* y *Leptocimex boueti*) han sido importantes actores históricos en la carga de enfermedad y sufrimiento humano. Estos insectos han demostrado ser difíciles de controlar, especialmente debido tanto a características de su comportamiento como su resistencia a diferentes medidas de control. Dadas estas circunstancias, las chinches de cama han presentado un aumento en el número de infestaciones alrededor del mundo en las últimas décadas. Desafortunadamente, la información concerniente a estas infestaciones es escasa en grandes regiones del mundo, en este aspecto Colombia y España no son la excepción. Para evaluar estas infestaciones en estos dos países se realizaron varias actividades que cubrieron parte de la epidemiología de estas infestaciones. En primera instancia se llevaron a cabo muestreos de infestaciones recientes en ambos países, acompañados de una encuesta sociodemográfica y epidemiológica anónima contestada por los pacientes afectados. La segunda instancia involucró el envío de una encuesta a las empresas de control de plagas en la cual se indago acerca de sus prácticas y opiniones en relación con las chinches de cama; los resultados se analizaron utilizando un enfoque de debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades (DAFO). En tercer lugar, los especímenes recolectados se identificaron fenotípicamente y genotípicamente utilizando los genes COI y rRNA 16S. Y, en cuarto lugar, se evaluó el estado de resistencia a insecticidas en mutaciones de sitios diana (gen VGSC y gen nAChR) en estas muestras. Para complementar (y comparar) molecular y metabólicamente estos análisis se evaluaron estos aspectos en algunas muestras provenientes de Estados Unidos, México, Suiza, la República Checa, Alemania y Hong Kong. Por último, utilizando muestras seleccionadas de Estados Unidos y Hong Kong se evaluó la presencia de resistencia metabólica a los insecticidas. El muestreo se llevó a cabo entre 2020 y 2022. Las chinches capturadas se mantuvieron en etanol al 70% y a -20°C hasta su análisis. Como resultado, se evaluaron 67 muestras de *C. lectularius* y 35 muestras de *C. hemipterus*. Los especímenes de la chinche de cama común fueron capturados en Colombia, España, Estados Unidos, México, la República Checa y Suiza. Los especímenes de la chinche de cama tropical se capturaron en Colombia y Hong Kong. En estas muestras, la resistencia metabólica y molecular fue generalizada: el 80% de las muestras de *C. lectularius* tenían

algún tipo de mutación en el gen VGSC, y se encontró una posible nueva mutación en el Interlinker III-IV (F1459C) en 4 poblaciones españolas y 1 colombiana, así como el cambio F1465C en *Cimex hemipterus*. Además, todos los *C. hemipterus* presentaron mutaciones en el Interlinker II-III del gen VGSC. Por otro lado, se detectaron mutaciones silenciosas en el nAChR en el chinche común y tropical. En este gen no se detectaron posibles mutaciones asociadas a resistencia. Con respecto a las encuestas, según los resultados de estas se puede afirmar que ha habido un aumento en el número y las localizaciones de las infestaciones en Colombia, y España. De forma similar, se identificaron los estratos sociales afectados y las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas que rodean estas infestaciones, así como la importancia de la recolección de enseres de la vía pública como antecedente. En conclusión, las chinches de cama parecen tener una presencia constante en Colombia y España; la intervención de dichas infestaciones aún tiene margen de mejora en ambos países, pero especialmente en Colombia. Adicionalmente, la resistencia a insecticidas es generalizada en poblaciones de *C. hemipterus* y de *C. lectularius*, especies que están presentes en Colombia. Esta resistencia es especialmente importante para los piretroides, lo que significa que esta estrategia de control es limitada para ambas especies de chinches. Los resultados del presente estudio podrán ser confirmados y optimizados mediante futuros estudios sobre el estado de la distribución, abundancia, epidemiología y resistencia de las poblaciones de las chinches de cama en España, Colombia y otros países latinoamericanos.

Palabras Clave

Cimex, Resistencia a los insecticidas, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, DAFO, Neonicotinoides, Piretroides

Abstract

Historically, bed bugs (*Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus* and *Leptocimex boueti*) have played an important role in the burden of disease and human suffering. These insects have proven difficult to control, especially due to both their behavioral characteristics and their resistance to various control measures. Given these circumstances, there has been an increase in the number of infestations as well as in the population of these insects around the world along the last decades. Unfortunately, information concerning these infestations is scarce in many parts of the world, and Colombia and Spain are no exception. To evaluate infestations in these countries, several activities were carried out covering part of the epidemiology of these infestations. First, sampling of recent infestations was carried out in both countries, which was accompanied by an anonymous sociodemographic and epidemiological questionnaire answered by the affected patients. Second, a questionnaire was sent to pest control companies to inquire about their practices and opinions regarding bed bugs; the results of which were analyzed using a strengths, weaknesses, opportunities and threats (SWOT) approach. Third, the collected specimens were phenotypically and genotypically identified using COI and 16S rRNA genes. Fourth, the insecticide resistance status of target site mutations (VGSC gene and nAChR gene) in these samples was evaluated. To complement (and compare) these analyses molecularly and metabolically, these aspects were evaluated in some samples from the United States, Mexico, Germany, the Czech Republic, Switzerland, and Hong Kong. Finally, the presence of metabolic resistance to insecticides was evaluated using selected samples from the USA and Hong Kong. Sampling was conducted between 2020 and 2022. The captured bed bugs were kept in 70% ethanol at -20°C until analysis. As a result, 67 samples of *C. lectularius* and 35 samples of *C. hemipterus* were evaluated. The common bed bug specimens were collected in Colombia, Spain, the Czech Republic, Mexico, the United States and Switzerland. The tropical bed bug specimens were collected in Colombia and Hong Kong. In these samples, metabolic and molecular resistance was generalized: 80% of the *C. lectularius* samples had some type of mutation in the VGSC gene, and a possible new mutation in the III-IV linker (F1459C) was found in 4 Spanish and 1 Colombian populations, and the change F1465C in *Cimex hemipterus*. Moreover, all *C. hemipterus* presented mutations in the II-III linker of the VGSC gene.

Silent mutations in nAChR were detected in the common bed bug and tropical bed bugs. No insecticide resistance associated mutations were found in the nAChR gene. On the other hand, according to the results of the surveys it can be affirmed that there has been an increase in the number and locations of infestations in Colombia and Spain. Likewise, the social strata affected and the strengths, opportunities, weaknesses and threats surrounding these infestations were identified, as well as the importance of collecting household goods from the streets. In conclusion, bed bugs seem to have a constant presence in Colombia and Spain; the approach to such infestations could still be improved in both countries, especially in Colombia. Additionally, insecticide resistance is widespread in both *C. hemipterus* and *C. lectularius* populations, species that seem to be present in Colombia. This resistance concerns particularly pyrethroids, which means that this control strategy has a limited effect on both bed bugs species. The results of the present study should be confirmed and optimized by further studies on the distribution, burden, epidemiology and resistance status of bed bug populations in Spain, Colombia and other Latin American countries.

Key words

Cimex, Insecticide resistance, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, SWOT, Neonicotinoids, Pyrethroids

ÍNDICE

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos	III
Resumen	VI
Palabras Clave.....	VII
Abstract.....	VIII
Key words	IX
ÍNDICE.....	- 1 -
Lista de Tablas.....	- 9 -
Lista de Figuras	- 10 -
Lista de Anexos	- 15 -
1. INTRODUCCIÓN.....	- 16 -
1.1. Una Salud, patógenos y medicina regional.....	- 16 -
1.2. Una Salud y el manejo de chinches.....	- 20 -
1.3. Origen de las chinches de cama humanas	- 21 -
1.4. Sistemática, hospedador y parasitismo de las chinches sobre los seres humanos	- 24 -
1.5. Algunos nombres comunes de las chinches de cama	- 34 -
1.6. Ciclo de vida y reproducción.....	- 37 -
1.7. Morfología general y morfología de las partes bucales	- 40 -
1.8. Picadura, sustancias inoculadas y proceso de alimentación.....	- 47 -
1.8.1. Reacción del hospedador ante la picadura, importancia clínica de las chinches de cama	- 48 -
1.8.2. Impacto psicológico de las chinches de cama	- 52 -
	- 1 -

1.8.3. Relación con patógenos y capacidad vectorial	- 54 -
<i>Aspergillus flavus</i>	- 57 -
<i>Bacillus anthracis</i>	- 57 -
<i>Bartonella</i> sp	- 57 -
<i>Borrelia recurrentis</i>	- 57 -
<i>Brucella melitensis</i> , <i>B. abortus</i> , <i>B. suis</i>	- 58 -
<i>Brugia malayi</i>	- 58 -
<i>Burkholderia multivorans</i>	- 58 -
<i>Francisella tularensis</i>	- 59 -
<i>Coxiella burnetti</i>	- 59 -
Virus de la Hepatitis	- 59 -
HIV	- 60 -
<i>Leishmania</i> spp.	- 60 -
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>	- 61 -
<i>Mansonella ozzardi</i>	- 61 -
<i>Mycobacterium</i> spp.	- 61 -
<i>Onchocerca volvulus</i>	- 61 -
<i>Plasmodium</i> spp.....	- 62 -
<i>Rickettsia</i> spp.....	- 62 -
<i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i>	- 62 -
<i>Spirocheta merionesii</i>	- 63 -
Virus de la fiebre amarilla.....	- 63 -
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	- 63 -

<i>Trypanosoma</i> spp.	- 63 -
Virus de la Coriomeningitis Linfocítica.....	- 64 -
Virus de la Poliomielitis	- 65 -
Virus de la Viruela	- 65 -
<i>Wuchereria bancrofti</i>	- 65 -
<i>Yersinia pestis</i>	- 65 -
Otros microorganismos y posible transmisión mecánica	- 65 -
1.9. Resurgimiento de la chinche de cama.....	- 67 -
1.9.1. Brotes e infestaciones en Latinoamérica y en Europa.....	- 69 -
1.9.1.1. Brotes e infestaciones en Latinoamérica.....	- 69 -
1.9.1.2. Brotes e infestaciones en Europa	- 70 -
1.9.2. Brotes e infestaciones en otras regiones.....	- 72 -
1.9.2.1. Brotes e infestaciones en Norteamérica.....	- 72 -
1.9.2.2. Brotes e infestaciones en Asia	- 74 -
1.9.2.3. Brotes e infestaciones en Australia	- 76 -
1.9.2.4. Brotes e infestaciones en África.....	- 77 -
1.9.2.5. Brotes e infestaciones en la India y Oriente Medio.....	- 78 -
1.10. Ecología de las chinches de cama	- 80 -
1.11. Estudio genéticos y moleculares en chinches de cama.....	- 91 -
1.11.1. Estudios cromosómicos en chinches de cama.....	- 94 -
1.11.2. Neuropeptidoma en las chinches de cama.....	- 94 -
1.12. Encuestas a empresas de control y manejo integrado de plagas	- 95 -
1.13. Resistencia a los insecticidas en las chinches de cama	- 97 -

1.13.1.	Mecanismos de resistencia en las chinches de cama	- 100 -
1.13.1.1.	Resistencia metabólica y fisiológica en las chinches de cama	- 101 -
	Sistema citocromo P450	- 101 -
	Sistema de esterasas.....	- 102 -
	Sistema de las transferasas S de glutatión	- 103 -
	Transportadores ABC	- 103 -
1.13.1.2.	Insensibilidad en sitio blanco (mutaciones)	- 104 -
	Mutaciones en gen <i>kdr</i> (Voltage Gated Sodium Channel).....	- 104 -
	Cambios en la acetilcolinestearasa	- 105 -
	Cambios en los receptores de acetilcolina	- 105 -
	Cambios en los receptores GABA.....	- 105 -
1.14.	Prevención y control.....	- 106 -
1.15.	Efectos de los insecticidas sobre la salud humana.....	- 112 -
1.16.	Aspectos específicos de la familia Cimicidae	- 113 -
1.17.	Aspectos específicos de <i>Cimex lectularius</i>	- 114 -
1.18.	Aspectos específicos de <i>Cimex hemipterus</i>	- 115 -
2.	OBJETIVOS	- 116 -
2.1.	OBJETIVO GENERAL.....	- 116 -
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	- 116 -
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	- 118 -
3.1.	MATERIALES.....	- 118 -
3.1.1.	Ciudades de muestreo	- 118 -
3.1.1.1.	Ciudades de muestreo en Colombia y sitios de captura.....	- 118 -
3.1.1.2.	Ciudades de muestreo en España y sitios de captura.....	- 119 -

3.1.1.3.	Sitios de captura y muestreo en Hong Kong	- 120 -
3.1.1.4.	Sitios de muestreo en Suiza.....	- 120 -
3.1.1.5.	Origen de las muestras en Estados Unidos	- 120 -
3.1.1.6.	Muestras utilizadas para la identificación molecular de <i>Cimex</i> spp.-	121
-		
3.1.1.7.	Muestras utilizadas para evaluar la presencia de cambios asociados a resistencia en sitios blanco de insecticidas	- 122 -
3.1.1.8.	Muestras utilizadas para evaluar la actividad de enzimas de detoxificación	- 122 -
3.1.1.9.	Diseño y modo de las encuestas en las infestaciones	- 123 -
3.1.1.10.	Diseño y modo de las encuestas a las Empresas de Control y Manejo de Plagas (ECMPs).....	- 123 -
3.2.	MÉTODOS	- 125 -
3.2.1.	Conservación de especímenes	- 125 -
3.2.2.	Identificación morfológica de las chinches de cama	- 125 -
3.2.3.	Identificación molecular de las chinches de cama y evaluación de resistencia molecular	- 125 -
3.2.3.1.	Extracción de ADN en Colombia.....	- 125 -
3.2.3.2.	Extracción de ADN en España.....	- 128 -
3.2.3.3.	Extracción de ADN en Estados Unidos	- 131 -
3.2.3.4.	<i>Primers</i> utilizados para la identificación molecular y evaluación de mutaciones en sitios blanco	- 131 -
3.2.3.5.	Condiciones para la PCR	- 133 -

3.2.3.6. Secuenciación.....	- 134 -
3.2.4. Evaluación metabólica de la resistencia.....	- 134 -
3.2.5. Análisis cuantitativo y cualitativo de las encuestas.....	- 135 -
3.2.6. Análisis estadístico ensayos de Resistencia Metabólica	- 135 -
4. RESULTADOS	- 136 -
4.1. RESULTADOS GENERALES	- 136 -
4.2. RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS	- 140 -
Factores asociados a las infestaciones	- 140 -
Circunstancias acompañantes y opiniones de los inquilinos	- 142 -
4.2.1. Lugares infestados	- 143 -
4.2.2. Medidas de control alternativas utilizadas por los encuestados.....	- 143 -
4.2.3. Síntomas reportados por los pacientes	- 144 -
4.3. RESULTADOS GENERALES DE IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA.....	- 145 -
4.3.1. Resultados de identificación - Colombia.....	- 148 -
4.3.2. Resultados de Identificación – España y Suiza	- 149 -
4.3.3. Resultados de Identificación – Estados Unidos de América	- 150 -
4.3.4. Resultados de Identificación – Hong Kong	- 150 -
4.4. RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS	- 152 -
4.4.1. Resistencia molecular a los insecticidas.....	- 152 -
4.4.1.1. Resistencia Molecular VGSC	- 153 -
4.4.1.1.1. Interlinker I-II e Interlinker II-III – Diferentes haplotipos genéticos detectados en <i>Cimex lectularius</i>	- 153 -
4.4.1.1.2. Interlinker III-IV – Mutaciones detectadas en <i>Cimex lectularius</i> ..	- 155 -

4.4.1.1.3. Interlinker I-II, Interlinker II-III e Interlinker III-IV- Mutaciones genéticas detectadas en <i>Cimex hemipterus</i>	- 157 -
4.4.1.2. Receptor nicotínico de acetilcolina - Subunidades Alfa y Beta	- 159 -
4.4.1.2.1. nAChR Subunidades Alfa y Beta – <i>Cimex lectularius</i> :	- 159 -
4.4.1.2.2. nAChR Subunidades Alfa y Beta – <i>Cimex hemipterus</i>	- 163 -
4.4.1.3. Resumen gráfico de las mutaciones encontradas en el gen VGSC en el presente estudio asociadas resistencia a los insecticidas	- 167 -
4.4.1.4. Red gráfica de los haplotipos de resistencia encontradas en el gen VGSC en el presente estudio asociadas resistencia a los insecticidas	- 168 -
4.4.2. Resistencia Metabólica a los Insecticidas en cepas de <i>Cimex lectularius</i> (Estados Unidos) y <i>Cimex hemipterus</i> (Hong Kong)	- 169 -
4.5. RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS A LAS EMPRESAS DE CONTROL	- 178 -
4.5.1. Resultados generales.....	- 178 -
4.5.2. Zonas y estratos sociales de las Intervenciones.....	- 180 -
4.5.3. Número de intervenciones en una sola infestación	- 182 -
4.5.4. Abundancia de las chinches de cama	- 182 -
4.5.5. Aumento en el número de infestaciones por las chinches de cama. -	- 183 -
4.5.6. Eficacia de los insecticidas, métodos de control, viviendas afectadas, lugares de ocultación y número de intervenciones por año	- 185 -
4.5.7. Opiniones de los ECMPs sobre la vigilancia de las instituciones de salud pública y la importancia relativa de las chinches de cama.....	- 188 -

4.6.	ASPECTOS SOCIALES DE LAS INFESTACIONES Y OTROS HALLAZGOS	
	- 190 -	
4.7.	FLUJOGRAMA DE VIGILANCIA DE CIMÍCIDOS.....	- 192 -
5.	DISCUSSION	- 194 -
5.1.	MORPHOLOGICAL AND GENETIC RESULTS	- 194 -
5.2.	INSECTICIDES RESISTANCE RESULTS	- 200 -
5.3.	RESULTS OF SURVEYS OF PEST CONTROL AND INTEGRATED PEST MANAGEMENT COMPANIES	- 206 -
5.4.	OTHER RESULTS	- 209 -
5.5.	FUTURE STEPS	- 212 -
6.	CONCLUSIONS	- 214 -
7.	REFERENCIAS	- 216 -
8.	ANEXOS.....	- 288 -

Lista de Tablas

Tabla 1. Patógenos conocidos e introducidos en el Nuevo Mundo.	- 18 -
Tabla 2. Sistemática de la Familia Cimicidae y hospedadores reportados*.....	- 26 -
Tabla 3. Algunos nombres comunes de las chinches de cama Humanos.	- 34 -
Tabla 4 Secuencias de los <i>Primers</i> para la amplificación de los genes de identificación. -	132 -
Tabla 5. <i>Primers</i> utilizados para evaluar la presencia de Resistencia Molecular*. . -	133 -
Tabla 6. Caracterización de resistencia molecular y metabólica de las cepas analizadas en este estudio.	- 173 -
Tabla 7. Razones de la Resurgencia dadas por las ECMPs.	- 184 -

Lista de Figuras

Figura 1. Diferentes estadios de la chinche de cama <i>Cimex lectularius</i> , la barra negra mide 5mm (18, 215).....	- 38 -
Figura 2. Espécimen hembra de <i>Cimex lectularius</i> obtenida de Missoula, Montana (16).- 41 -	
Figura 3. Espécimen hembra de <i>Cimex hemipterus</i> obtenida de una colonia mantenida en el Instituto de Medicina Tropical de Londres (16).	- 42 -
Figura 4. Diagrama que muestra la secuencia de eventos al momento en que el estilete penetra la piel de la presa (16).	- 43 -
Figura 5. diagrama que muestra la morfología de las partes bucales de las chinches de cama. En el diagrama A, las maxilas se encuentran en posición de descanso, en el diagrama B las maxilas se encuentran en la posición de alimentación (16).	- 44 -
Figura 6. Imagen obtenida por microscopio electrónico que resalta las partes bucales de <i>Cimex lectularius</i> , la imagen está disponible en la Biblioteca de Imágenes del CDC identificada con el ID# 11739 (220).....	- 45 -
Figura 7. Imagen obtenida mediante microscopio electrónico del órgano intromitente del macho, en el cual se evidencian las quemoreceptores (clavijas o pegs) (222).....	- 47 -
Figura 8. Habones pruriginosos sobre el cuerpo de una paciente de 4 años, algunos en patrón Desayuno-Almuerzo-Comida (18, 215).	- 50 -
Figura 9. Eritema sobre el cuerpo de una paciente de 4 años (18, 215).	- 51 -
Figura 10. Reacciones de sensibilidad retardada debidas a las mordeduras de las chinches de cama (18, 215).	- 52 -

Figura 11. Lugares de Captura en Barcelona, España.....	- 137 -
Figura 12. Lugares de Captura en Madrid, España.....	- 137 -
Figura 13. Lugares de Captura en Hong Kong.....	- 138 -
Figura 14. Lugares de Captura en Colombia.....	- 138 -
Figura 15. Chinche de cama tropical y chinche de cama común capturados en Colombia	- 145 -
Figura 16. Haplotipos de identificación dependientes de los genes COI y 16S agregados en los clústeres regionales.....	- 147 -
Figura 17. <i>Pediculus humanus corporis</i> (dos adultos y tres huevos) capturados en una de las prendas de vestir de un Habitante de Calle (IDIPRON, Bogotá, Colombia) .	- 149 -
Figura 18. Garrapata de la especie <i>Amblyomma patinoi</i> (hembra y macho) capturado en Vianí, Cundinamarca	- 149 -
Figura 19. Haplotipos de resistencia a piretroides descritos en las chinches de cama y mutaciones encontradas en Madrid, España.	- 154 -
Figura 20. Haplotipos de resistencia encontrados en las muestras analizadas*.....	- 155 -
Figura 21. Mutación F1459C encontrada en algunas de las muestras de <i>Cimex lectularius</i> analizadas	- 156 -
Figura 22. Cromatograma de la mutación F1459C encontrada en algunas de las muestras de <i>Cimex lectularius</i> analizadas*.....	- 157 -
Figura 23. Cambio F1465C encontrado en especímenes de <i>Cimex hemipterus</i>	- 158 -

Figura 24. Cromatograma de la secuencia correspondiente al cambio F1465C encontrado en especímenes <i>Cimex hemipterus</i>	- 159 -
Figura 25. Mutación Silente encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex lectularius</i> *.	- 160 -
Figura 26. Mutación silente encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex lectularius</i> *.	- 161 -
Figura 27. Cambio Q85K encontrada en el nAChR Subunidad Beta hallada en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex lectularius</i> *.	- 162 -
Figura 28. Secuencia sin cambios encontrada en la mayoría de muestras (Figura 28A) y secuencia <i>forward</i> (Figura 28B) correspondiente al cambio Q8K (flecha roja) encontrada en el nAChR Subunidad Beta hallada en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex lectularius</i>	- 162 -
Figura 29. Alineamiento sin el cambio Q85K encontrada en el nAChR. Esta secuencia se considera la correcta.....	- 163 -
Figura 30. Cambios silentes encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex hemipterus</i> al comparar con <i>C. lectularius</i> *.....	- 163 -
Figura 31. Cromatograma con cambios en la posición G191 (Figura 31A) y V211 (Figura 31B) silentes encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex hemipterus</i> al comparar con <i>C. lectularius</i>	- 164 -
Figura 32. Cambios encontrados en el nAChR Subunidad Beta en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex hemipterus</i> (V104G) *.	- 165 -

Figura 33. Error de lectura que representa un cambio V104G en el nAChR Subunidad Beta en algunas de las muestras analizadas de <i>Cimex hemipterus</i> *.	165 -
Figura 34. Alineamiento comparando <i>Cimex hemipterus</i> y <i>Cimex lectularius</i> con el primer CH Beta 2.	166 -
Figura 35. Cromatogramas de los cambios silentes de la region analizada de la subunidad Alfa (L59) comparando <i>Cimex hemipterus</i> y <i>Cimex lectularius</i>	166 -
Figura 36. Cromatogramas de los cambios silentes de las regiones analizadas de las subunidades Beta (G92 en la Figura 36A, G95 en la Figura 36B y P101 en la Figura 36C) comparando <i>Cimex hemipterus</i> y <i>Cimex lectularius</i>	167 -
Figura 37. Resumen gráfico de las mutaciones del gen VGSC en <i>Cimex hemipterus</i> (estrellas verdes) y <i>Cimex lectularius</i> (estrellas amarillas) encontradas en este estudio. -	167 -
Figura 38. Red de haplotipos de resistencia por cambios en el gen VGSC en encontradas en este estudio.	168 -
Figura 39. Niveles de actividad específica de enzimas de detoxificación P450 comparadas con la Cepa Harlan.	170 -
Figura 40. Niveles de actividad específica de enzimas de detoxificación Esterasas comparadas con la Cepa Harlan.	171 -
Figura 41. Niveles de actividad específica de enzimas de detoxificación Transferasas S de Glutación comparadas con la Cepa Harlan.	172 -
Figura 42. Comunidades autónomas españolas donde trabajan las Empresas de Control de Plagas que contestaron el cuestionario.	178 -

Figura 43. Departamentos colombianos donde trabajan las Empresas de Control de Plagas que contestaron el cuestionario.....	- 179 -
Figura 44. Lugares de intervención de infestaciones de las chinches de cama.	- 181 -
Figura 45. Presencia de chinches de cama en la región o país de intervención de acuerdo con la opinión de las ECMPs.	- 183 -
Figura 46. Opiniones con respecto al Aumento del Número de Intervenciones por Año. -	184 -
Figura 47. Opinión de las ECMPs con respecto a la presencia de Insecticidas Inefectivos.	- 185 -
Figura 48. Lugares en que las ECMPs realizaron intervenciones*.	- 186 -
Figura 49. Número de intervenciones reportadas por las ECMPs por año*.....	- 187 -
Figura 50. Importancia relativa de las chinches de cama frente a otras pestes urbanas de acuerdo con las ECMPs.....	- 189 -

Lista de Anexos

Anexo A - Infestaciones y Reportes de parasitismo por parte de Chinchas de Cama en África	- 288 -
Anexo B - Infestaciones y reportes de parasitismo por parte de las chinchas de cama en Asia	- 292 -
Anexo C- Infestaciones y reportes de parasitismo por parte de las chinchas de cama en Norte américa	- 304 -
Anexo D - Infestaciones y reportes de parasitismo por parte de las chinchas de cama en Europa	- 311 -
Anexo E - Infestaciones y Reportes de Parasitismo por parte de las chinchas de cama en Sur América	- 317 -
Anexo F – Encuesta a cada una de las Infestaciones	- 320 -
Anexo G – Encuesta a Empresas de Control y Manejo Integrado de Plagas	- 327 -
Anexo H- Protocol B for Cimex DNA extraction.....	- 332 -
Anexo I – -Concatenated COI and 16S rRNA Neighbor Joining Tree.....	- 334 -
Anexo J – Números de Acceso Genbank con más de 99% de homología	- 335 -
Anexo K – Resultados Nanodrop de la extracción de ADN en Colombia	- 338 -
Anexo L – Caracterización de las cepas utilizadas para los análisis de resistencia -	343 -
Anexo M –Test de Dunnett con corrección de Holm y Benjamini & Yekutieli	- 355 -

1. INTRODUCCIÓN

El manejo de brotes o epidemias, endemias e hiper-endemias puede realizarse mediante una gran cantidad de aproximaciones y modelos. Aun así, uno de los enfoques más integrales, adaptables y amplios para hacer frente a los diferentes eventos de importancia o emergencias en Salud Pública es el enfoque de *Una Salud* o *One Health*. En esta aproximación, la intervención de dos grandes esferas, la esfera ambiental y la esfera animal (la que se subdivide en la esfera humana y la esfera de los animales no humanos), procura obtener desenlaces óptimos en salud favoreciendo a personas y animales y ambiente de manera entrelazada. Por eso, esta aproximación es tan importante para manejar brotes y epidemias de patógenos o parásitos zoonóticos o aquellos que tienen parte de su ciclo en el ambiente, los cuales afectan de manera diferencial las diversas regiones del globo. En ese sentido *Una Salud* puede generar una medicina global, que respete y entienda el ambiente y las diferencias geográficas y regionales.

1.1. UNA SALUD, PATÓGENOS Y MEDICINA REGIONAL

Dentro de esas diferencias regionales, los patógenos transmitidos por vectores, otros agentes infecciosos y enfermedades nutricionales son un modelo de amplio interés. Estas condiciones son resultado de un largo proceso en que los grandes fenómenos sociales, económicos y políticos convergen, determinando el comportamiento histórico de su aparición, auge y desaparición. Dicho de otro modo, los agentes infecciosos no son ajenos a movimientos e interrelaciones comunitarias y financieros. Así mismo, las múltiples formas de transmisión de los microorganismos o parásitos macroscópicos y microscópicos, aunadas al ambiente, modifican el éxito o fracaso de su supervivencia. Dentro de estas formas se encuentran aquellas relacionadas con el agua, los alimentos, contacto directo, los vectores y la convivencia estrecha con animales. Por ende, para la emergencia, mantenimiento y reemergencia de los diferentes patógenos la interacción entre el ser humano, el ambiente y los animales (vectores) debe ser estrecha y tener ciertas características (características que pueden ser intervenidas

y modificadas mediante la aproximación de *Una Salud*) para conducir a ese balancín conocido como el proceso de salud-enfermedad.

En ese contexto, evidencias recientes indican que la mayoría de las enfermedades infecciosas más importantes provienen del histórico contacto entre las poblaciones humanas con animales y con los rebaños domesticados de animales (un ejemplo de esto son los virus respiratorios como la influenza y los coronavirus) (1, 2). Esta circunstancia es también cierta para los ectoparásitos, muchos de ellos hematófagos, que afectan al ser humano (3-5). Estos ectoparásitos, entre los que se encuentran insectos y arácnidos, tienen estrecha relación con las condiciones ambientales presentes alrededor de los seres humanos y en muchos casos la presencia de animales domésticos o salvajes. Ejemplo de artrópodos que guardan esta estrecha relación son las garrapatas duras y blandas, los tábanos, las moscas, los triatominos, las pulgas (tunga), y las chinches de cama, entre muchos otros (6, 7).

De esa manera, las relaciones entre patógenos, humanos, otros animales, y ambiente, han permitido establecer cuatro grandes grupos de patógenos: el **primer grupo** de estos agrupa los patógenos que se contraen directamente con el contacto con animales (ejemplo de estas son la toxoplasmosis, tripanosomiasis americana, tularemia, entre otras); el **segundo grupo** son aquellos patógenos que evolucionaron de un antiguo patógeno animal para transmitirse directamente entre personas produciendo epidemias y pandemias que terminan desapareciendo; el **tercer grupo** son también patógenos animales que evolucionaron y se establecieron en las poblaciones humanas sin desaparecer, volviéndose endémicos y causando niveles más o menos importantes de morbilidad y mortalidad (como el SIDA); y el **cuarto grupo** son las grandes enfermedades epidémicas circunscritas a la evolución de la humanidad (como la peste, el sarampión y la viruela) (6). A estos, podría agregársele un hipotético **quinto grupo**, el cual haría referencia a patógenos cuyo origen es parcialmente natural o artificial y que, ya sea por accidentes o por un acción dirigida o por haber sido usados como arma de guerra, hayan escapado de un instituto de investigación o laboratorio, causando epidemias o estableciéndose endémicamente en la población (8-11).

Debido a estas características, los patógenos y parásitos antes mencionados fueron englobados y estudiados, especialmente a principios del siglo XX, bajo una mirada de

medicina y patología regional. Esta mirada sufrió un cambio con el entrenamiento de médicos en Europa, momento en el cual este tipo de patógenos comenzaron a estudiarse y a englobarse bajo una aproximación o mirada conocida como **Medicina Tropical**. Posterior a este cambio de paradigma, la realidad comenzó a mirarse a través de una mirada reduccionista y sesgada, la cual se enfocó a la concepción con respecto a la importancia de los determinantes físicos, ambientales, sociales, económicos y culturales que operan en la realidad de estos patógenos (6). Ejemplo de esto yace en el hecho de que muchos de estos patógenos y vectores, históricamente, no han sido reconocidos sólo como procedentes de los países de regiones tropicales y subtropicales sino también de regiones templadas (12-14). De esa manera, múltiples patógenos y vectores importantes en el continente americano fueron importados del Viejo Mundo, mediante varios mecanismos entre los que se incluyen marineros, militares, migrantes (y esclavos), mercaderes, misioneros y turistas (6). Entre estas condiciones clínicas se encuentran la lepra, la malaria, el cólera, la fiebre amarilla, la uncinariasis, entre muchas otras (Tabla 1) (15). Por ende, en los diversos países, no debería hablarse de Medicina Tropical sino de Geografía Médica y Patológica.

Tabla 1. Patógenos conocidos e introducidos en el Nuevo Mundo.

Agentes introducidos al Nuevo Mundo		
Componente	Agentes	
Patógenos	Virus	Sarampión, Rubeola, Viruela, Parotiditis, Fiebre amarilla, Dengue
	Bacterias	<i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>R. typhi</i> (<i>R. mooseri</i>), <i>Brucella abortus</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Parásitos	<i>Plasmodium</i> spp. <i>Schistosoma mansonii</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Onchocerca volvulus</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Cimex hemipterus</i> , <i>Cimex lectularius</i>
Vectores	Zancudos (mosquitos), pulgas, garrapatas	
Reservorios y hospedadores	Ratas, ratones, equinos, cerdos, caprinos, bovinos, gato doméstico	

Agentes conocidos en el Nuevo Mundo		
Patógenos	Bacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Salmonella</i> sp. <i>Shigella</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>T. carateum</i> , <i>T. pertenue</i>
	Hongos	Histoplasmosis, Esporotricosis, Cromomicosis, Paracoccidioidomicosis
	Parásitos	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania</i> spp., <i>Trichuris trichuria</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> Ectoparásitos: <i>Tunga penetrans</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Haematosiphon inodorus</i> Miasis: <i>Dermatobia hominis</i>
	Virus	Arbovirus

Dentro de esta Medicina Geográfica, uno de estos parásitos importados son las chinches de cama (16, 17). Estos ectoparásitos hematófagos obligados que pertenecen a la familia Cimicidae son una preocupación en Salud Pública, no sólo por su impacto psicológico, económico y militar sino también el social, debido a que, y a pesar de que afectan todos los estamentos sociales, las infestaciones más severas pueden afectar de manera importante comunidades y colectividades vulnerables alrededor del mundo (17-19). En ese aspecto es importante recalcar que las infestaciones secundarias a las chinches de cama no se deben a condiciones de higiene o de salubridad (17). Esta afectación diferencial se debe a que las viviendas de escasos recursos pueden llegar a presentar hacinamiento, barreras de lenguaje, status legal cuestionable, deterioro de paredes y papel tapiz, uso de muebles descartados por otras personas y otras condiciones que, a pesar de no ser *sine qua non*, favorecen el crecimiento poblacional de estos insectos (19). Dentro de estas, la presencia de desorden dificulta el uso o penetración de algunas medidas de control y dificulta la cooperación y coordinación para llevar a cabo estas acciones. Del mismo modo, a pesar de considerarse controlados o eliminados de importantes regiones, desde finales del siglo XX, y de manera sincrónica alrededor del mundo, las infestaciones y brotes en hábitats humanos comenzaron a ser registradas

nuevamente, aumentando con el paso de los años y conllevando un gasto económico, una molestia humana asociada y un número de desórdenes clínicos relacionados creciente (20).

A fecha de hoy, sólo tres especies de chinche de cama son consideradas como parásitos propiamente humanos, estos son: *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus* y *Leptocimex boueti* (África oeste, con reportes poco claros en Suramérica) (16, 21). Las dos primeras pueden ser consideradas cosmopolitas y han acompañado a los seres humanos desde el principio, contribuyendo de manera prácticamente continua a la miseria, folclore, farmacopea y literatura humana (16). Por otro lado, y a lo largo del tiempo, otros cimícidos han sido registrados parasitando ocasionalmente humanos; estos incluyen: *Cimex pilosellus*, *C. adjunctus* y *C. pipistrelli*, *Haematosiphon inodorus*, *Cimexopsis nyctalis*, *Oeciacus hirundinis*, *O. vicarius* (22), entre otros. De manera particular, los reportes de especímenes del género *Haematosiphon* infestando hogares son poco comunes y dependen de la presencia de la presa habitual (23).

1.2. UNA SALUD Y EL MANEJO DE CHINCHES

Como puede entreverse, dada la proximidad con el hábitat humano, y como se mencionó anteriormente, el manejo de chinches de cama puede llevarse a cabo usando la aproximación *Una Salud*. Aun cuando estos parásitos no parecen transmitir patógenos, las chinches de cama pueden ser manejadas de esa manera debido a que involucran las tres grandes esferas. Esto es cierto dado que las chinches de cama no sólo son importantes parásitos humanos, también presentan una amplia distribución y carga sobre animales, no sólo silvestres (como los murciélagos) sino en animales domésticos, como las aves de corral (24). Las chinches de cama pueden infestar de manera severa estas poblaciones animales ya que son altamente adaptables a hospedadores alternativos (25). En cuanto a las infestaciones en granjas de gallinas, estas presentan de manera interesante una interacción epidemiológica profunda, los insectos que habitan estas granjas no sólo son transportados pasivamente por humanos a través de ropa, zapatos, cajas de postura infestadas y equipo de producción (26) sino que también estas granjas

podrían ser el epicentro de poblaciones resistentes que son transportadas a poblaciones humanas (27). La importancia de estas estructuras radica no solo en la presencia de posibles hospedadores sino también en que, por el modo que son construidas, proveen de lugares ideales para refugio de las chinches de cama (25, 26), similar a lo que ocurre en habitáculos humanos. En otras palabras, muchas infestaciones se encuentran asociadas a galpones y lugar de cría de gallinas y pollos (24, 28, 29).

Por ese motivo, podría decirse que el control de las chinches de cama en estas granjas es crucial para el manejo y control de las chinches de cama en poblaciones humanas y viceversa. Esto es importante por la carga en salud para humanos y gallinas, las millonarias pérdidas económicas que llegan a suceder en la industria de aves de corral, la de hospitalidad y en habitáculos comunales y privados, que surgen por la necesidad de medidas de control, cambio de infraestructura infestada, pérdida de productividad, publicidad adversa y estigma, daño a la reputación y demandas (30).

En otras palabras, la intervención de las tres esferas es importante para el manejo de la chinche de cama: la esfera humana, el animal y el ambiente que los rodea y une. La reducción del número de infestaciones, el control de la resistencia y la salud en humanos y animales son y serán aspectos cruciales en el manejo de esta plaga.

1.3. ORIGEN DE LAS CHINCHES DE CAMA HUMANAS

A pesar de que el origen preciso es desconocido, hay evidencias que sugieren que *C. lectularius* emergió en las cuevas del oriente medio. Por el contrario, del origen de *C. hemipterus* se tiene aún menos certeza (posiblemente alrededor del subcontinente indio) (22). De acuerdo con la información disponible (16, 17, 31), se piensa que la aparición de estos insectos tuvo lugar en la historia evolutiva entre 102-122 millones de años atrás con la aparición de las especies ancestrales tallo de Cimicidae. Este proceso evolutivo ocurrió unos 50 a 30 millones de años antes de la emergencia de los murciélagos. Alrededor de 47 millones de años atrás, en torno a la aparición de los murciélagos, *C. lectularius* y *C. hemipterus* se separaron de sus parientes cercanos. Millones de años después, y con la aparición del fuego como herramienta de protección (aproximadamente

200.000 años atrás), la ocupación humana de las cuevas, y la consecuente aparición de los humanos modernos, se propició el comienzo de la larga y tortuosa relación humano-chinche (32).

De esa manera se inicia la larga coexistencia entre los seres humanos y estos parásitos. Se ha sugerido que esta relación se debió a una ampliación del rango de hospedadores desde los murciélagos o las aves a los seres humanos (evidencias recientes, parecen indicar que este movimiento también puede ser desde poblaciones humanas a animales) (17, 19). Subsecuentemente, y con el paso del tiempo, durante el periodo conocido como holoceno (11.700 años atrás), y posterior a los cambios en el clima que propició la creación de chozas primitivas y el abandono de las cuevas por parte de los humanos, las nuevas circunstancias favorecieron que algunas de esas poblaciones de chinches abandonaran las cuevas y a los murciélagos como fuente principal de sustento. Mil quinientos años atrás, con el inicio de la sedentarización y la agricultura moderna, se especula que estos parásitos empezaron a habitar las construcciones humanas de manera más importante. Por otra parte, alrededor de 500 años más tarde, cuando los humanos llegaron a Norte América, posiblemente también habrían migrado algunos tipos de cimícidos, dada la evidencia fósil (de 11.000-5.000 años atrás) que indica la presencia de estos en cuevas norteamericanas; aun así, cabe destacar que no existen casi vocablos en lengua americana que haga referencia a la chinche de cama en específico, si bien, parece haber nombres que hacen referencia a otros cimícidos, por ejemplo *H. inodorus* presenta un vocablo en lenguaje Hopi ("*presets'ola*") (33).

En este tipo de registro histórico y arqueológico hay una evidencia encontrada en Tel-el-Arma, Egipto, de hace 3.500 años, que indica la presencia de este tipo de chinches, considerados al mismo tiempo plaga y remedio (34) y que ya se encontraban registradas en papiros (19).

Situaciones similares fueron encontradas en Grecia, Roma e India, donde se utilizaban las chinches de cama para el tratamiento de diversas dolencias, incluyendo accidentes ofídicos (19), y terapias médicas (por ejemplo, algunos de estos usos fueron el tratamiento de la malaria) (35, 36).

Miles de años más tarde, en los primeros registros escritos, como obras de teatro griegas, que comenzaron a aparecer en el año 400 antes de Cristo, así como en textos judíos, y

posteriormente textos cristianos, las chinches de cama aparecieron como importantes plagas, afectando de manera significativa diversos aspectos sociales y folclóricos (37). En el siglo XII después de Cristo se registra la llegada de estas chinches a Alemania. Posteriormente, en 1583 se encuentra la primera mención en inglés. Esta entrada a Inglaterra, que se supone tuvo lugar en la ciudad de Londres, parece haber sido posible gracias a la importación de materiales para la reconstrucción seguida al Gran Fuego de Londres. Durante el siglo XVII, la chinche de cama continuó su rápida expansión por resto del continente europeo. En el siglo XVIII se produce la llegada a América del artrópodo junto con los colonizadores europeos, registrándose altas infestaciones en Canadá y otras colonias británicas. En 1922, estas chinches llegan a Nueva Zelanda. Así mismo, durante la Primera y la Segunda Guerra Mundial los especímenes de *Cimex* fueron un gran problema militar, infestando trincheras, buques, barracas, cascos y submarinos (17). De manera similar, hoteles, casas, apartamentos, hospitales, restaurantes y otros emplazamientos sufrían (y sufren) altas infestaciones, mientras que los taxis, autobuses, trenes y otros medios de transporte sirvieron (y sirven) como transporte de estos insectos (17). Cabe mencionar que estos medios de transporte son también métodos de propagación importantes para otros artrópodos, vectores y patógenos (38, 39).

Durante la segunda mitad del siglo XX, gracias al uso de insecticidas como el DDT, malatión y lindano, entre otros, y al desarrollo de medidas de saneamiento ambiental y social, junto a la aparición de lavadoras y secadoras, y cambios en la moda de los muebles (19), la prevalencia de infestación de estos insectos disminuyó, especialmente en países desarrollados. Desafortunadamente, y por razones aun no dilucidadas del todo, desde 1990 ha comenzado una resurgencia importante de las chinches de cama de manera global (40). Una de las características comunes, tanto históricamente como en las modernas resurgencias e infestaciones producidas por este insecto, es que, a pesar de que existe presencia de estos insectos en casas de ricos y pobres, las poblaciones que tienden a ser más afectadas son sobre todo las personas de escasos recursos y vulnerables, esto posiblemente debido a una menor cantidad de operaciones de control y la disponibilidad de menos recursos para combatir esas infestaciones (17, 41).

1.4. SISTEMÁTICA, HOSPEDADOR Y PARASITISMO DE LAS CHINCHES SOBRE LOS SERES HUMANOS

Dentro del orden Hemiptera y del infraorden Cimicomorpha se ubican 16 familias. De estas, sólo tres familias, **Cimicidae**, **Reduviidae (Triatominae)** y **Polyctenidae**, son de importancia médica, dadas las características de hematofagia obligada en todos los estadios (22, 42, 43). La familia **Cimicidae** está dividida en 6 subfamilias reconocidas, divididas en 24 géneros y más de 100 especies descritas, de las cuales se debaten sus relaciones filogenéticas y específicas (40, 44). De estos géneros uno está extinto, nueve están restringidos al viejo mundo, doce al nuevo mundo y dos, *Cimex* y *Oeciacus*, distribuidos en ambos. Esta familia está relacionada de manera importante con la familia predatoria **Anthocoridae** y la familia hematófaga **Polyctenidae**. Incluye 12 géneros asociados con murciélagos y 9 géneros asociados a aves (22).

Estos géneros pueden llegar a tener especies crípticas con diferencias anatómicas sutiles, lo que ha llevado a confusiones y controversias en su clasificación; un ejemplo importante de este hecho son las especies pertenecientes a la subfamilia **Cimicinae**, en especial las del género *Cimex*. Estas especies han sido congregadas de manera usual en cuatro grupos diferentes (16, 40, 45): el primero de estos grupos es el **Grupo C. pilloselus**, que incluye a las especies *C. adjunctus*, *C. antennatus*, *C. brevis*, *C. incrassatus*, *C. latipennis* y *C. pilloselus*; el segundo es el **Grupo C. pipistrelli** que incluye a *C. burmanus*, *C. cavernícola*, *C. dissimilis*, *C. emarginatus*, *C. flavifuscus*, *C. japonicus*, *C. limai*, *C. pipistrelli*, *C. singeri* y *C. stadleri*; el tercero es el **Grupo C. hemipterus** que tiene dos miembros, *C. hemipterus* y *C. insuetus*; y el cuarto es el **Grupo C. lectularius**, que tiene como miembros a *C. lectularius*, *C. columbarius*, *C. emarginatus* y *C. pulveratus* (16, 40, 45).

Todas estas especies presentan particularidades en su parasitismo: todos los cimícidos tiene sus hospedadores principales en pájaros y murciélagos, siendo los humanos hospedadores secundarios o esporádicos, exceptuando las tres especies antes mencionadas (16, 17). En ese sentido, para que suceda esta variación en el parasitismo se pueden presentar dos grandes modificaciones en el tipo de hospedador, denominados **cambio de hospedador y extensión de hospedadores**.

El **cambio de hospedador** es un patrón común en los cimícidos, y que ha sido adjudicado a dos de los tres importantes cambios desde los murciélagos a las aves, específicamente los cambios de los miembros de *Haemosiphoninae* y *Paracimex*. Por el contrario, la **extensión de hospedadores** es un evento, aparentemente menos común, en el cual los hospedadores iniciales no son reemplazados, sino que se aumenta el rango de hospedadores, lo que se cree ocurrió tres veces de manera independiente con las tres especies que parasitan a los humanos (32). Este parasitismo, por subfamilias, géneros, especies, hospedadores, y la existencia de datos con respecto al parasitismo activo o pasivo en humanos se muestran en la Tabla 2 (16, 46-50).

Tabla 2. Sistemática de la Familia Cimicidae y hospedadores reportados*.

Subamilia	Género	Especie	País	Cita	Huésped	Reporte Picadura humanos	Cita
Haematosiphoninae	<i>Acanthocrios</i>	<i>Acanthocrios furnarii</i>	Argentina, Uruguay	(51-54)	Aves	Sin datos	(55-58)
	<i>Alayocimex</i>	<i>Alayocimex tachornis</i>	Cuba	(59-62)	Aves	Sin datos	(59, 60)
	<i>Cimexopsis</i>	<i>Cimexopsis nyctalis</i>	Estados Unidos de América	(63-69)	Aves, humanos ocasionales	Sí	(63, 64)
	<i>Cyanolicimex</i>	<i>Cyanolicimex patagonicus</i>	Argentina	(70, 71)	Aves	Sin datos	(70)
	<i>Haematosiphon</i>	<i>Haematosiphon inodorus</i>	Estados Unidos de América, Mexico	(23, 72-81)	Aves	Sí	(23, 33, 72-78, 82-84)
	<i>Hesperocimex</i>	<i>Hesperocimex cochimiensis</i>	Estados Unidos de América, Mexico	(49, 85, 86)	Aves	Sin datos	(49, 85)
		<i>Hesperocimex coloradensis</i>	Estados Unidos de América	(66, 85, 87-90)	Aves	Se ha reportado en hogares, no picaduras	(85, 87, 88)
		<i>Hesperocimex sonorensis</i>	Estados Unidos de América, Mexico	(91, 92)	Aves, Usinger en experimento	Sin datos	(18, 91, 92)
	<i>Ornithocoris</i>	<i>Ornithocoris pallidus</i>	Estados Unidos de América, Brasil	(93, 94)	Aves, principalmente de corral	Sin datos	(93, 94)
		<i>Ornithocoris toledo</i>	Brasil, Bolivia, Argentina	(54, 95-97)	Aves, principalmente de corral	Sin datos	(95, 96)
	<i>Psitticimex</i>	<i>Psitticimex uritui</i>	Argentina	(54, 57, 77, 98-102)	Aves	Sin datos	(54, 57, 77, 98, 99)
	<i>Synxenoderus</i>	<i>Synxenoderus comosus</i>	Estados Unidos de América	(66, 103)	Aves	Sin datos	(103)
Latrocimicinae	<i>Latrocimex</i>	<i>Latrocimex spectans</i>	Brasil, Belice, Argentina, Trinidad	(16, 46, 104-108)	Murciélagos	Si	(46, 104-107, 109)

Cacodminae	<i>Aphrania</i>	<i>Aphrania barys</i>	Sur África, Lesoto, Namibia	(110-113)	Murciélagos	Sin datos	(110, 111)
		<i>Aphrania elongata</i>	Sierra Leona, Sudan, Zaire, Mauritania	(16, 32, 47, 114)	Murciélagos	Sin datos	(32, 47, 114)
		<i>Aphrania recta</i>	Sur África, Uganda, Congo, Sierra León	(115-118)	Murciélagos	Sin datos	(115, 116)
		<i>Aphrania thnotae</i>	Camboya	(119)	Murciélagos	Sin datos	(119)
		<i>Aphrania vishnou</i>	Camboya, India, Malaya	(16, 120- 122)	Murciélagos	Sí	(120-122)
	<i>Cacodmus</i>	<i>Cacodmus bambusicola</i>	Malaysia, Java	(117)	Murciélagos	Sin datos	(117)
		<i>Cacodmus burmanus</i>	Myanmar (Burma)	(117)	Murciélagos	Sin datos	(117)
		<i>Cacodmus ignotus</i>	Zaire, Uganda	(16, 123- 125)	Murciélagos	Sin datos	(123-125)
		<i>Cacodmus indicus</i>	India	(68, 113, 126-128)	Murciélagos	Sin datos	(68, 113, 126, 127)
		<i>Cacodmus schoutedeni</i>	Zaire	(125)	Murciélagos	Sin datos	(125)
		<i>Cacodmus sinuatus</i>	Congo	(16, 117)	Murciélagos	Sin datos	(16, 117)
		<i>Cacodmus sparsilis</i>	Somaliland, Namibia, Sur África	(68, 110, 112, 113, 123, 127)	Murciélagos	Sin datos	(68, 110, 112, 113, 123, 127)
		<i>Cacodmus sumatrensis</i>	Indonesia, Filipinas, Java, Sumatra, Malaya	(116, 117, 129)	Murciélagos	Sin datos	(116, 117, 129)
		<i>Cacodmus vicinus</i>	Algeria, Palestina, Egipto, Chad, Israel, Jordán, Libano, Turquía, España, Túnez, Chipre, Siria	(117, 130- 134)	Murciélagos	Sin datos	(130)
		<i>Cacodmus villosus</i>	Zaire, Sur África, Malawi, Angola,	(115, 135)	Murciélagos	Sin datos	(135)

			Congo, Tanzania, Uganda				
		<i>Cacodmus tunetanus</i>	Egipto, Túnez	(115, 134)	Murciélagos	Sin dato	(135)
	<i>Crassicimex</i>	<i>Crassicimex apsarae</i>	Camboya	(119, 136)	Murciélagos	Sin datos	(119, 136)
		<i>Crassicimex pilosus</i>	Madagascar	(116, 137)	Murciélagos	Sin datos	(116)
		<i>Crassicimex sexualis</i>	África (especialmente Ruanda, Sierra Leona, Uganda), Madagascar	(16, 138)	Murciélagos	Sin datos	(16)
	<i>Leptocimex</i>	<i>Leptocimex boueti</i>	Sudan y África Oeste	(139, 140)	Murciélagos, Humanos	Si	(16, 115)
		<i>Leptocimex duplicatus</i>	Egipto	(16, 139, 141-143)	Murciélagos, Humanos	Sí	(18)
		<i>Leptocimex inordinatus</i>	Sri Lanka, Tailandia, India,	(47, 128, 144, 145)	Murciélagos	Sin datos	(47, 128, 144, 145)
		<i>Leptocimex vespertilionis</i>	Oriente Medio	(16, 146, 147)	Murciélagos	Sí	(16, 146, 147)
	<i>Loxaspis</i>	<i>Loxaspis barbara</i>	Egipto, Mali, Senegal, Nigeria, Sierra Leona, Sudan	(16, 68, 148)	Murciélagos	Sí	(149)
		<i>Loxaspis malayensis</i>	Malasia, Malaya	(95, 150)	Murciélagos	Sin datos	(95, 150)
		<i>Loxaspis miranda</i>	Uganda, Sudan, Kenia, Zambia, Zimbabue	(115)	Murciélagos	Sin datos	(115)
		<i>Loxaspis seminitens</i>	Filipinas, Java	(129)	Murciélagos	Sin datos	(129)
		<i>Loxaspis setipes</i>	Congo	(16, 116)	Murciélagos	Sin datos	(16, 116)
		<i>Loxaspis spinosus</i>	Borneo, Malaysia	(16, 95, 150)	Murciélagos	Sin datos	(16, 95, 150)
	<i>Passicimex</i>	<i>Passicimex imprimis</i>	África Central	(151)	Murciélagos	Sin datos	(151)
	<i>Rusingeria</i>	<i>Rusingeria transvaalensis</i>	Sur África	(115)	Sin datos	Sin datos	(115)

	<i>Stricticimex</i>	<i>Stricticimex anciauxi</i>	Zaire, Congo (Katanga)	(125)	Murciélagos	Sin datos	(125)
		<i>Stricticimex antennatus</i>	Sur África, Zambia	(117)	Murciélagos, Humanos	Sí, se ha encontrado en hogares, no prefieren ni buscan a humanos	(152)
		<i>Stricticimex brevispinosus</i>	Ruanda, Tanzania	(115, 153)	Murciélagos	Sin datos	(115, 153)
		<i>Stricticimex intermedius</i>	Kenia, Sur África	(112, 154)	Murciélagos	Sin datos	(112, 154)
		<i>Stricticimex khmerensis</i>	Camboya	(136)	Murciélagos	Sin datos	(136)
		<i>Stricticimex namru</i>	India, Egipto, Irán	(155, 156)	Murciélagos	Sin datos	(157)
		<i>Stricticimex parvus</i>	Tailandia, Camboya	(117, 119)	Murciélagos	Sí	(158)
		<i>Stricticimex pattoni</i>	India	(128)	Murciélagos	Sin datos	(128)
		<i>Stricticimex puylaerti</i>	Camerún	(159)	Murciélagos	Sin datos	(159)
		<i>Stricticimex transversus</i>	Namibia, Sur África, Botsuana	(112, 115)	Murciélagos	Sin datos	(112, 115)
Cimicinae	<i>Bertilia</i>	<i>Bertilia valdiviana</i>	Argentina, Chile	(16, 52, 160)	Sin datos	Sin datos	(16, 52, 160)
	<i>Cimex</i>	<i>Cimex adjunctus</i>	Canadá, Estados Unidos de América	(47, 114, 161)	Murciélagos	Sí	(16, 162)
		<i>Cimex angkorae</i>	Camboya	(163)	Murciélagos	Sin datos	(163)
		<i>Cimex antennatus</i>	Estados Unidos de América	(16, 114, 164)	Murciélagos	Sin datos	(16)
		<i>Cimex brevis</i>	Estados Unidos de América	(16)	Murciélagos	Sin datos	(16)
		<i>Cimex burmanus</i>	Burma	(16)	Murciélagos	Sin datos	(16)
		<i>Cimex cavernicola</i>	Turkmenistán, Rusia	(16)	Murciélagos	Sin datos	(16)
		<i>Cimex columbarius</i>	Europa	(16, 165)	Aves	Sí	(166)

		<i>Cimex dissimilis**</i>	Europa	(16, 167)	Murciélagos	Sí	(146)
		<i>Cimex emarginatus</i>	Península balcánica, Bulgaria, Rumania, Grecia	(168)	Murciélagos	Sin datos	(168)
		<i>Cimex flavifusca</i>	China	(16, 117, 169)	Murciélagos	Se ha encontrado en hogares, pero no parece provocar parasitismo	(16, 112)
		<i>Cimex hemipterus</i>	Cosmopolita	(16, 17, 40)	Humanos, Aves, ocasionalmente Murciélagos	Sí	(16, 170-173)
		<i>Cimex himalayanus</i>	India	(17, 40, 128)	Murciélagos	Sin datos	(128)
		<i>Cimex incrassatus</i>	Estados Unidos de América, Mexico	(16, 40, 174)	Murciélagos	Sin datos	(16)
		<i>Cimex hirundinis***</i>	Norteamérica y Eurasia	(16)	Aves	Sí	(16)
		<i>Cimex insuetus</i>	Tailandia, India	(117, 128)	Murciélagos	Sí	(117, 128)
		<i>Cimex japonicus</i>	Japón	(47, 175)	Murciélagos	Sin datos	(16, 176)
		<i>Cimex latipennis</i>	Canadá, Estados Unidos de América	(16, 114, 177)	Murciélagos	Sin datos	(16, 177)
		<i>Cimex lectularius</i>	Cosmopolita	(16, 17, 40)	Humanos, Murciélagos, Ocasionalmente aves	Sí	(16, 170-172)
		<i>Cimex montandoni***</i>	Romania	(178, 179)	Aves	Sin datos	(178, 179)
		<i>Cimex pilosellus</i>	Canadá, Estados Unidos de América	(47, 114)	Murciélagos, humanos ocasionales	Sí	(84)
		<i>Cimex pipistrelli**</i>	India, Republica checa, Eslovaquia,	(16, 47, 128, 180)	Murciélagos, Aves	Sí	(181, 182)

			Reino Unido, Bulgaria, otras partes de Europa y Asia				
		<i>Cimex pulveratus</i>	Vietnam	(40, 45)	Murciélagos	Posible, pertenece al grupo <i>C. lectularius</i>	(40, 45)
		<i>Cimex serratus</i>	Corea	(117, 183)	Murciélagos	Sin datos	(117, 183)
		<i>Cimex stadleri</i> **	Republica Checa, Eslovaquia, Francia, Alemania, Otras partes de Europa.	(16, 40)	Murciélagos	Sin datos	(16, 40)
		<i>Cimex usingeri</i>	India	(128)	Murciélagos	Sin datos	(128)
		<i>Cimex vicarius</i> ***	Estados Unidos de América	(184, 185)	Aves	Sí	(84, 146)
		<i>Cimex singeri</i> ***	China	(16, 40)	Murciélagos	Sin datos	(16, 40)
	<i>Oeciacus</i>	<i>Oeciacus hirundinis</i> ***	Republica Checa, Alemania, Grecia, Norte de África y Turquía	(16, 114)	Aves, Humanos	Sí	(16, 146)
		<i>Oeciacus montandoni</i> ***	Siberia, Mongolia Romania, Kazakstán, Rusia	(186-188)	Aves	Sin datos	(186, 187)
		<i>Oeciacus vicarius</i> ***	Estados Unidos de América, Canadá y México	(114, 189)	Aves, humanos ocasionales	Sí	(84, 146)
	<i>Paracimex</i>	<i>Paracimex africanus</i>	Zambia, Zimbabue, Sur África	(112, 190)	Aves	Sin datos	(112, 190)
		<i>Paracimex avium</i>	Sumatra, Indonesia	(16, 68)	Aves	Sin datos	(16, 68)
		<i>Paracimex borneensis</i> **	Borneo, Malasia	(16, 191)	Aves	Sin datos	(16, 191)
		<i>Paracimex caledoniae</i>	Nueva Caledonia	(16, 192)	Aves	Sin datos	(16, 192)

		<i>Paracimex capitatus</i>	Nueva Guinea	(16, 192)	Aves	Sin datos	(16, 192)
		<i>Paracimex chaeturus</i>	Tailandia	(193)	Aves	Sin datos	(193)
		<i>Paracimex gerdheirichi</i>	Celebes, Indonesia	(16, 194)	Aves	Sin datos	(16, 194)
		<i>Paracimex ignotus</i>	Península Malai, Tailandia	(16, 50)	Aves	Sin datos	(16, 50)
		<i>Paracimex inflatus</i>	Nueva Guinea	(193)	Aves	Sin datos	(193)
		<i>Paracimex lamellatus</i>	Java	(16, 50)	Aves	Sin datos	(16, 50)
		<i>Paracimex philippinensis</i>	Filipinas	(16, 50)	Aves	Sin datos	(16, 50)
		<i>Paracimex reductus</i>	Nueva Guinea	(16, 50)	Aves	Sin datos	(16, 50)
		<i>Paracimex setosus</i> "	Java	(16, 50)	Aves	Sin datos	(16, 50)
	<i>Propicimex</i>	<i>Propicimex limai</i>	Colombia, Brasil	(16, 117, 195, 196)	Murciélagos	Sí	(195)
		<i>Propicimex tucmatiani</i>	Argentina, Brasil	(16, 52, 105)	Murciélagos	Sin datos	(16, 52, 105)
Afrocimicinae	<i>Afrocimex</i>	<i>Afrocimex constrictus constrictus</i>	Congo, Kenia	(16, 125, 197)	Murciélagos	Sin datos	(16, 125, 197)
		<i>Afrocimex constrictus major</i>	Zaire	(16, 125, 197)	Murciélagos	Sin datos	(16, 125, 197)
		<i>Afrocimex leleupi</i>	Zaire (África central), Congo	(125, 198, 199)	Murciélagos	Sin datos	(125, 198, 199)
Primicimicinae	<i>Bucimex</i>	<i>Bucimex chilensis</i>	Argentina, Chile	(47, 105, 200)	Murciélagos	Se ha encontrado en casas. No hay reporte de picadura.	(47, 105, 200)
	<i>Primicimex</i>	<i>Primicimex cavernis</i>	Estados Unidos de América, Guatemala, Mexico	(16, 201)	Murciélagos	Sin datos	(16, 201)
Espécimen fósil	<i>Quasicimex</i>	<i>Quasicimex eilapinastes</i>	Myanmar	(202)	Sin Información	NA	(202)

* Esta columna incluye casos humanos o anécdotas que fueron reportados en la literatura. Cabe recordar que las únicas especies que se consideran parásitas de humanos son *C. lectularius*, *C. hemipterus* y *L. boueti*. Las demás especies han sido citadas solamente como parásitas ocasionales, reportadas con parasitismo activo en el laboratorio o, en algunos reportes, y en algunos alimentándose con resistencia de seres humanos.

**Hay controversia en el nivel taxonómico de estas especies. Algunos autores han propuesto que estos nombres presentan algún nivel de sinonimia. En esta tabla se han considerado como especies válidas (16, 203); aun así, estudios y autores recientes consideran que *C. dissimilis* y *C. stadleri* son sinónimos (204). Esta controversia y su dilucidación están por fuera del alcance de esta Tesis.

***Evidencias moleculares sugieren que el género *Oeciacus* y el género *Cimex* son parafiléticos (114).

‡Usinger (16), consideró a *C. stadleri* y *C. singeri* como sinónimos.

‣Así mismo, en base a hallazgos moleculares, parece haber esta sinonimia entre las especies *P. setosus* y *P. borneensis* (191) .

1.5. ALGUNOS NOMBRES COMUNES DE LAS CHINCHES DE CAMA

A pesar de su amplia distribución y su relativamente rápida expansión, la mayoría de vocablos para referirse a las chinches de cama existen en las múltiples lenguas del Viejo Mundo (16). Sin embargo, hasta el momento, como se ha comentado anteriormente, el único vocablo americano descrito parece referirse a *H. inodorus*, al que se le adjudicó, en lenguaje Hopi, un vocablo: “*presets’ola*” (33), lo que llevaría a pensar que en otras lenguas indígenas otras chinches hematófagas podrían haber recibido nombre, aspecto que al momento no se ha evaluado y se desconoce en general.

Etimológicamente, el nombre científico *Cimex lectularius* significa literalmente “insecto de la cama” (*Cimex* = “bug, insecto”, *lectularius* = “of the bed, de la cama”) y muchos de los vocablos hacen referencia a este hecho. Algunos de los nombres comunes adjudicados a este insecto, recopilados por Usinger en 1966 (16, 22, 205), se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Algunos nombres comunes de las chinches de cama Humanos.

#	Nombre común	Idioma
1	Wanze	Alemán
2	Wandlaus	Alemán
3	Nachtkrabbler	Alemán
4	Venerschen	Alemán
5	Tüchwanze	Alemán
6	Tapetenflunder	Alemán
7	Kammerflunder	Alemán
8	Tuhan	Amhárico-Etiopia
9	Plostice	Antigua Checoslovaquia
10	Štěnice	Antigua Checoslovaquia
11	Buk	Árabe
12	Katman	Árabe
13	Urah	Asamés

14	Ket i nan	Bassa-Bantú
15	Mandere	Baya (Gbaya) - Ubangui-Chari
16	Piq-seq	Chino-Shanghái
17	Chou Chong	Chino Antiguo
18	Vaeggelus	Danés
19	Thuar	Dinka-Sudán
20	Ekukulan	Douala-Bantú
21	Akalan	Egipcio
22	Chinche	Español
23	Ototon	Ewondo (Boulou) - Bantú
24	Lude	Finés
25	Lutikka	Finés
26	Kotilude	Finés
27	Punaise	Francés
28	Pute	Francés
29	Miol-fhioda	Gálico escoces
30	Chinga	Galo
31	Coris	Griego
32	Mākan	Gujarati
33	Pishpesh	Hebreo
34	Makhūn	Hindi
35	Uras	Hindi
36	Poloska	Húngaro
37	Mahogany-flat	Inglés
38	Heavy dragoon	Inglés
39	Red coat	Inglés
40	Wall louse	Inglés
41	Bug	Inglés-Celta
42	Cimice	Italiano
43	Nankinmushi	Japonés

44	Tokoshirami	Japonés
45	Môkun	Kasmihiri
46	Yele	Kirega-Uvia
47	Kpílikpili	Kpelle-Liberia
48	Cimex	Latin
49	Limosa	Lonkundo-Bantu
50	Urus	Nepali
51	Baan	Nuer-Sudán
52	Sass	Persa
53	Burmudi	Peul-Fula
54	Pluskwa	Polaco
55	Perceveja	Portugués
56	Māgnu	Punjabi
57	Klop	Ruso
58	Uddamsa	Sánscrito
59	Matkunah	Sánscrito
60	Chuar	Shilluk-Sudan
61	Makunā	Singalés
62	Fusfus	Sirio
63	Wägglus	Sueco
64	Wäntele	Suiza
65	Kunguni	Swahili
66	Tua Ruad	Thai
67	Wandluis	Viejo alto alemán y holandés
68	Rep	Vietnamita
69	Alepates	Costa Rica

1.6. CICLO DE VIDA Y REPRODUCCIÓN

La supervivencia de la chinche de cama, es decir el poder completar su ciclo de vida, depende de un gran número de factores bióticos y abióticos, entre los que se encuentran la temperatura, la humedad (en menor medida), la presencia de hospedadores o la presencia de refugios adecuados, entre otros. Estos factores pueden, si son inadecuados, prolongar la duración del ciclo, disminuir la fertilidad y la capacidad de copula y/o disminuir la proporción de individuos que sobrevive, mientras que, si son adecuados harán lo contrario. La temperatura es uno de los factores más importantes (170), ya que no solo afecta la reproducción sino también la fecundidad y la fertilidad, el desarrollo, el crecimiento, la alimentación, la oviposición y la supervivencia de los múltiples estadios (16). El rango de temperatura parece ser relativamente amplio, con un límite inferior alrededor de 13°C y un límite superior de 40°C (El rango de temperaturas ideales para que los huevos eclosionen está entre 13-37°C, debajo o sobre esas temperaturas los huevos raramente eclosionan (170)). Aun así, con una temperatura alrededor de 36°C empieza a haber una disminución importante de la fecundidad (206). Las altas temperaturas aumentan la producción de proteínas de shock térmico (Hsp70 y Hsp90) (207). Sin embargo, los cambios en la humedad (rango entre 10-70% de humedad relativa) no parecen tener una influencia tan directa (208). Esto parece ser debido a que las chinches de cama, han desarrollado diferentes estrategias para disminuir la pérdida de líquidos, entre las que se encuentran una alta tolerancia a la desecación, con presencia de una cutícula serosa, un comportamiento agregativo de las colonias, y una capacidad para regular la retención de agua dependiendo del ambiente (209, 210); aun así, demasiada humedad puede promover la aparición de hongos que aumenta la mortalidad de las colonias (211).

Cabe recordar que todos los estadios, sean o no adultos, a excepción de los huevos, son hematófagos y requieren del consumo de sangre para sobrevivir y desarrollarse (212). La sangre puede ser de su hospedador usual, el ser humano, o puede utilizar otros mamíferos o aves. Las hembras producen y ovipositan pueden ovipositar alrededor de 3 huevos diarios (número que depende del tamaño de la hembra y de la cantidad de sangre ingerida), aunque generalmente producen entre 5-7 huevos a la semana. Las hembras

tienden a colocarlos en lugares seguros como hendiduras, grietas y colchones (aunque pueden ser colocados en lugares insospechados), unos 5-6 días después de la alimentación y sólo después de la copula (19, 212).

Los huevos, con una longitud aproximada de 1mm y forma ovalada, son ovipositados en diferentes estados de desarrollo y cubiertos por una sustancia llamada cemento (16, 170). Estos huevos eclosionan a los 4-12 días y dan paso a la emergencia de los estadios ninfales. En total son 5 los estadios ninfales antes de llegar a adultos (Figura 1), requiriendo estas mudas el consumo previo de sangre. El tiempo requerido para completar cada muda dependerá de la cantidad de sangre ingerida; de esa manera, si un estadio consume varias veces pero de manera insuficiente, el tiempo de duración del estadio puede prolongarse (170). Usualmente, el ciclo puede ser completado en 35 días (213). Se estima que las poblaciones de *Cimex* pueden multiplicarse 1,1 veces cada 24 horas, doblándose en tamaño cada trece días (214). Los diferentes estadios ninfales, dado su **hemimetabolismo**, se parecen entre sí y a los adultos, aunque las ninfas no poseen brotes de alas (212). El tiempo de alimentación es de aproximadamente 5-10 minutos. Los adultos pueden consumir sangre e ingurgitarse varias veces (138). Los adultos pueden vivir alrededor de 12 meses y pueden sobrevivir sin alimentación durante largos periodos de tiempo bajo condiciones ideales (212).

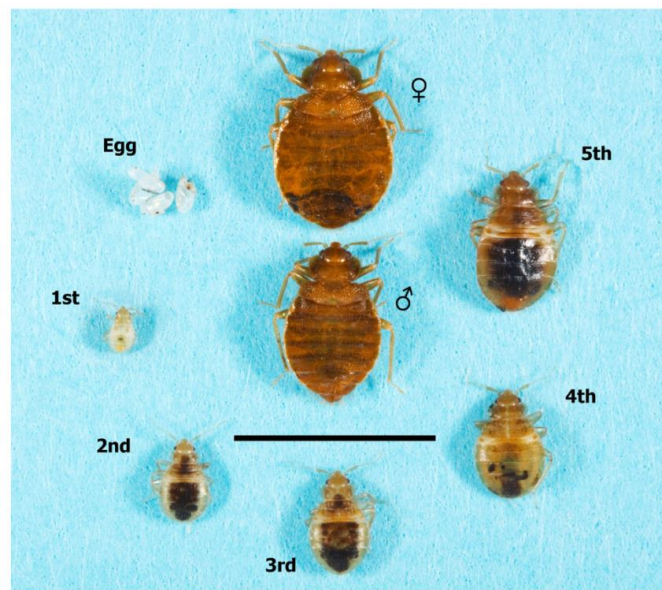


Figura 1. Diferentes estadios de la chinche de cama *Cimex lectularius*, la barra negra mide 5mm (18, 215).

La copula ocurre fuera del hospedador, en los refugios, y para realizarse utilizan la inseminación traumática: el macho penetra la pared abdominal de la hembra para eyacular e inseminar, dentro de la cavidad abdominal, los huevos (138). Esta inseminación traumática ocurre 20 veces más que lo requerido para mantener fertilidad (138). Esto ocasiona una menor sobrevivencia y menor número de huevos a largo plazo (24% de reducción del *fitness* al comparar con condiciones ideales) (138).

Después de cada muda, el insecto pasa un tiempo donde no busca ni se alimenta, periodo que depende de la temperatura. Un periodo adecuado de reposo es crucial para una búsqueda adecuada de alimentos (170). Por otro lado, y de forma similar a lo que sucede con la eclosión, existe un umbral de muda y desarrollo, el cual parece encontrarse entre 13°C y menos de 37°C, y una humedad de entre 75-90%, los cuales son los rangos más favorables para su desarrollo; otros niveles aumentan la mortalidad durante la eclosión y de los diferentes estadios (170), aunque no de forma inmediata, dependiendo la mortalidad del tiempo en que estos factores estén fuera de rango.

La producción de huevos por parte de las hembras aumenta hasta un pico de producción (la hembra puede mantener esperma por 4 a 6 semanas) y después, si no ha vuelto a haber copula, disminuye tanto el número como la cantidad de huevos fértiles (170, 216). Por el contrario, si hay copula frecuente el número de huevos estériles permanece bajo y constante. El macho transfiere aproximadamente un 20% de sus líquidos seminales a la hembra durante una copula de 60 segundos (217). La gestación esperada de las hembras que son vírgenes, o han copulado una, dos, tres o más veces, puede estimarse con la siguiente ecuación

$$e^{-2t} \left(1, 2t, \frac{(2t)^2}{2!}, \frac{(2t)^3}{3!}, \frac{(2t)^4}{4!}, \dots, etc. \right)$$

En esta ecuación, cuando un 60% de las hembras ha tenido copula $e^{-2t} = 0.4$ o $t = 0.46$ días y cuando un 90% han copulado $e^{-2t} = 0.1$ o $t = 1.15$ días (170). De esa manera se ha estimado que, si el riesgo de copula de una hembra fuera de una hembra al día, el 90% de estas habría copulado a los 2,3 días (170). La endogamia tiende a disminuir la cantidad de huevos fértiles producidos y a aumentar la mortalidad de las ninfas (170).

1.7. MORFOLOGÍA GENERAL Y MORFOLOGÍA DE LAS PARTES BUCALES

Las chinches de cama son insectos no alados de color marrón rojizo, y son fácilmente reconocibles a simple vista (Figura 2 y Figura 3) (16, 218). Su cuerpo ovoide tiene un longitud aproximada de 5-8 mm y es aplanado dorsoventralmente, con el tórax altamente modificado (16, 218). De manera prominente, los ojos de estos insectos son multifacéticos y protruyen a lado y lado de la cabeza. Cerca del borde anterior de la cabeza emergen dos largas antenas, formadas por cuatro segmentos, que presentan en su porción más distal un flagelo con dos pseudosegmentos. Las flagelas de las antenas contienen sensilias con paredes porosas para la detección de feromonas (219). En la parte antero ventral de la cabeza, emergen las partes bucales altamente modificadas, conocidas como rostrum. Anatómicamente, este consiste en el labrum extendido de manera ventral, anterior al labium que engloba la maxila y las mandíbulas, las cuales se combinan para formar el estilete, el cual tiene un canal para la saliva y otro para el alimento, y es el que utilizan para penetrar la piel del hospedador (Figura 4, Figura 5 y Figura 6) (16).

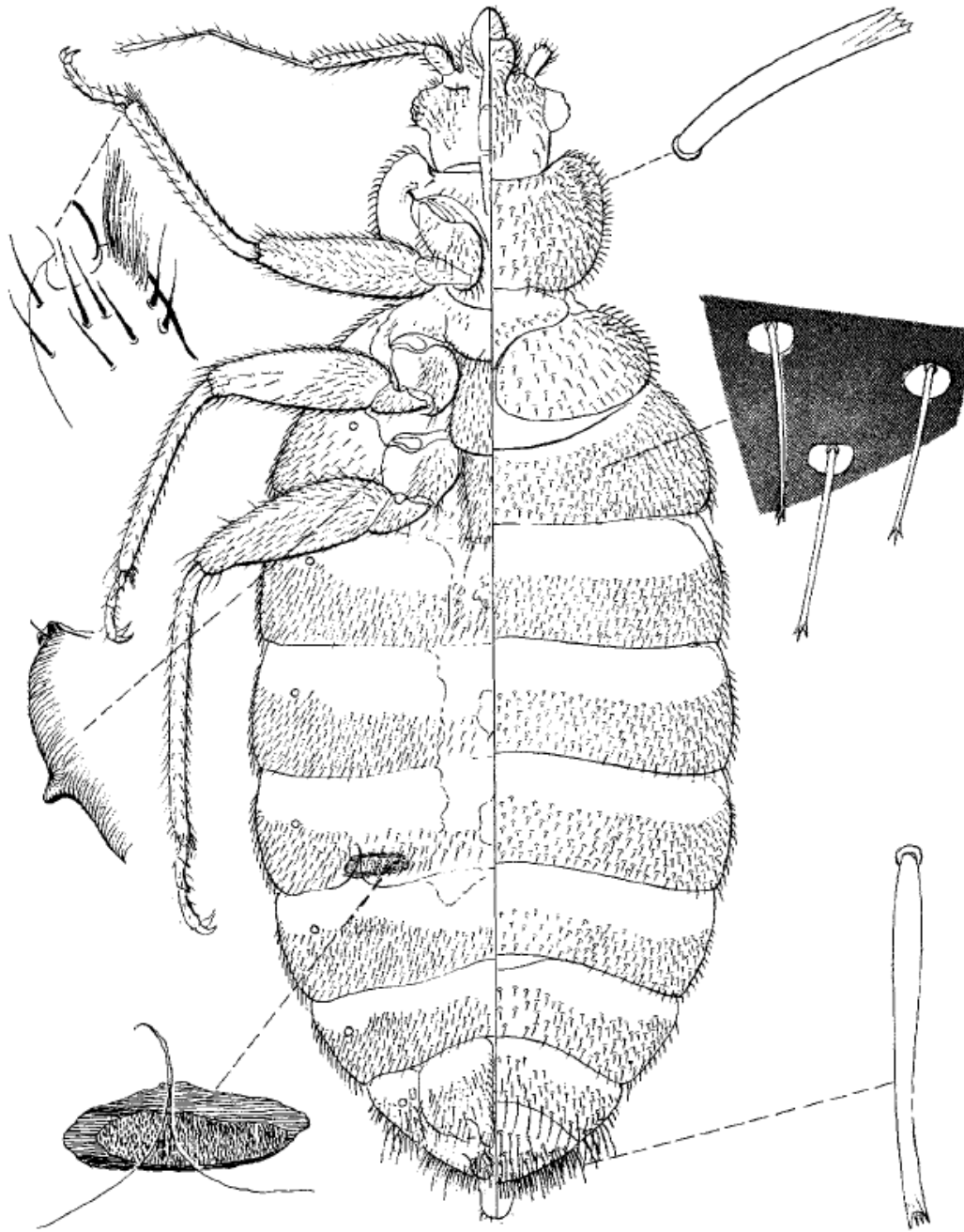


Figura 3. Espécimen hembra de *Cimex hemipterus* obtenida de una colonia mantenida en el Instituto de Medicina Tropical de Londres (16).

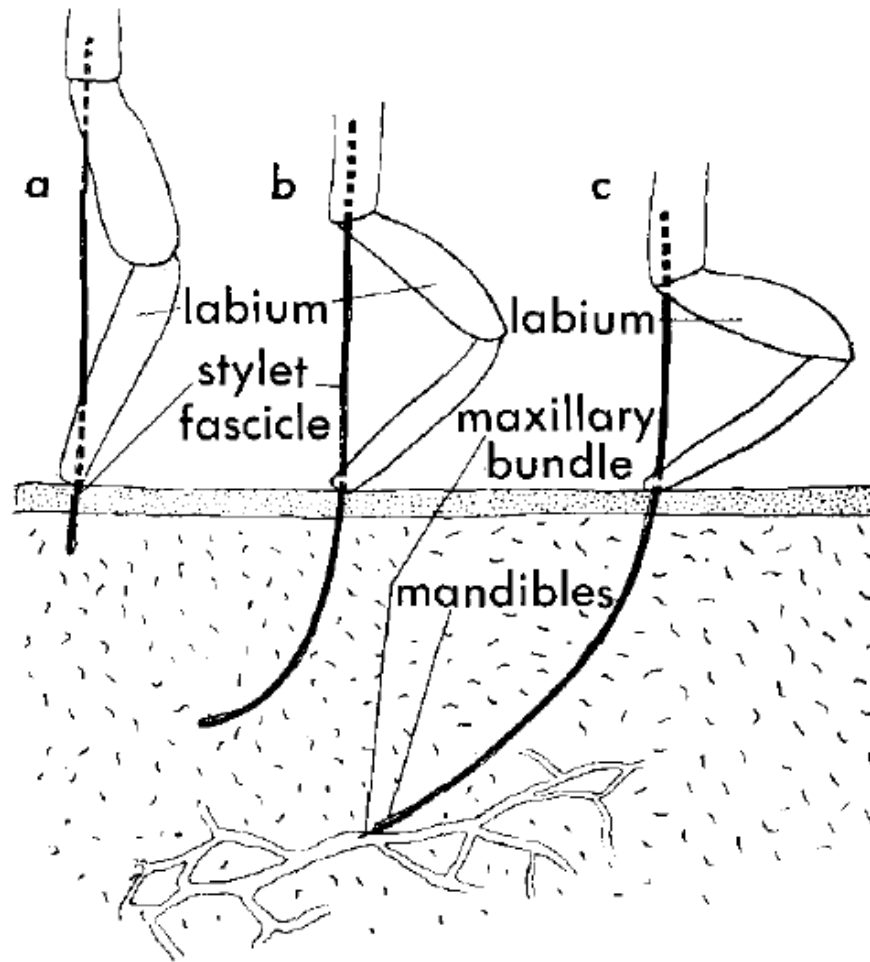


Figura 4. Diagrama que muestra la secuencia de eventos al momento en que el estilete penetra la piel de la presa (16).

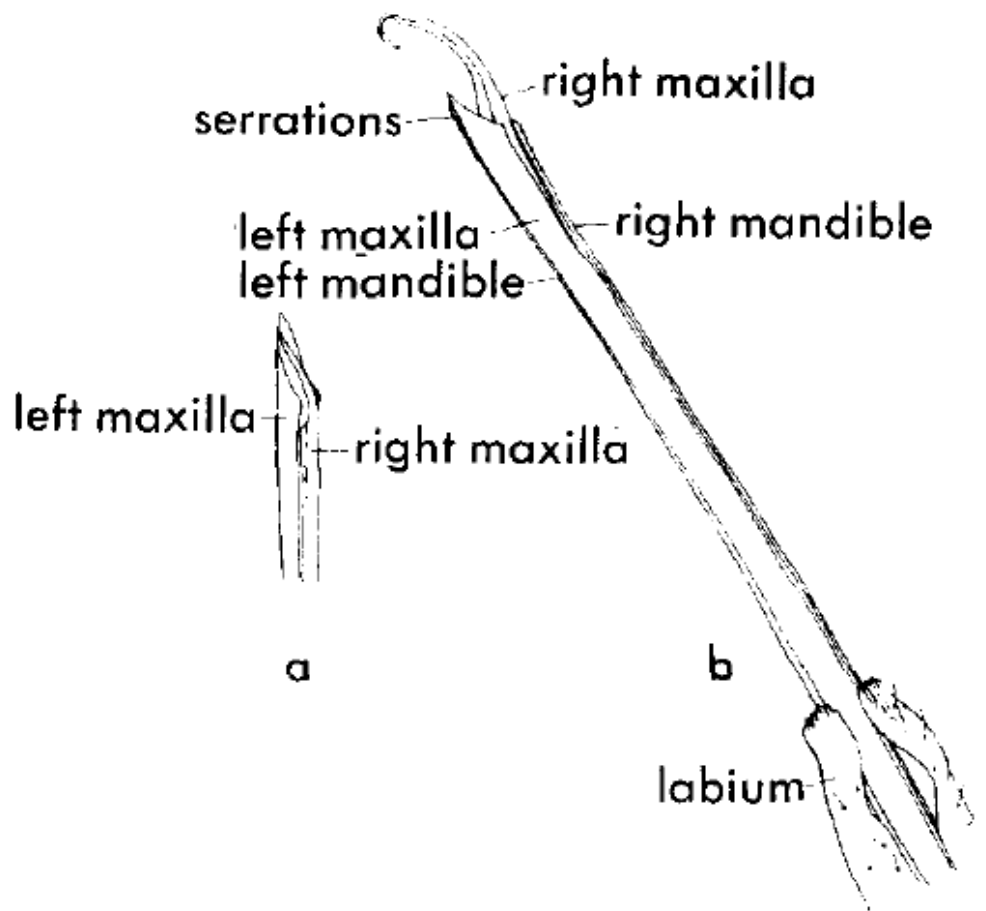


Figura 5. diagrama que muestra la morfología de las partes bucales de las chinches de cama. En el diagrama A, las maxilas se encuentran en posición de descanso, en el diagrama B las maxilas se encuentran en la posición de alimentación (16).



Figura 6. Imagen obtenida por microscopio electrónico que resalta las partes bucales de *Cimex lectularius*, la imagen está disponible en la Biblioteca de Imágenes del CDC identificada con el ID# 11739 (220).

Después de la cabeza se encuentra una estructura anatómica prominente denominada pronoto, la forma de este y la cantidad de vellosidades se ha utilizado como características de identificación específica. Por ejemplo, para diferenciar entre *C. lectularius* y *C. hemipterus* una de las característica principales puede encontrarse en el pronoto: en *C. hemipterus* no es tan ancho y tiene una curvatura más aguda que en *C. lectularius*, con ausencia de los alerones laterales (16). Caudal al pronoto se encuentran las únicas estructuras que recuerdan el sitio de las alas, aunque la chinche de cama no tiene alas traseras ni remanentes, estas almohadillas de alas delanteras reducidas tienen morfología rectangular y son más anchas que largas (16). El abdomen y el tórax de los cimícidos están cubiertos con setas que pueden ser simples, dentadas o hendidas (16).

Las extremidades se dividen, de manera general, en coxa, trocánter, fémur, tibia y tarso. Este último presenta tres pseudosegmentos y dos garras tarsales que dan el agarre necesario al substrato, donde las patas delanteras son la porción más importante y proveen el mayor agarre (16). Los tarsos tienen setas que pueden actuar como mecanorreceptores para determinar el sitio de oviposición (221). Los machos y las hembras se distinguen por la forma del abdomen, la cual es más ancha y redondeada en las hembras (16). En la porción más caudal, en el aparato reproductor de los machos, en una estructura conocida como parámero, existen pequeños órganos sensoriales denominados clavijas o *pegs* que parecen ser utilizados como quimiosensores de contacto para permitir la eyaculación del macho dentro de la hembra (Figura 7) (222). Las hembras tienen un tracto genital totalmente funcional que se usa solamente para ovipositar. La copula ocurre generalmente en la membrana intersegmental entre las escleritas 5ª y 6ª, en un seno paragenital llamado el espermalego (antes órgano de Berlese), el cual está duplicado en *C. duplicatus* y es inexistente en *Primicimex*, los cimícidos más primitivos (30). En las chinches de cama es único y a la derecha. En ocasiones, algunas hembras aberrantes pueden presentar espermalego duplicado, pero al parecer se tratan de malformaciones (141, 223, 224). En algunas especies, con cambios más recientes, como *Stricticimex* y *Crassicimex*, se presenta un conducto especializado que conecta directamente al mesoespermalego y se conoce como el cordón conductor, por lo que a diferencia de las demás especies, en estas, la inseminación, aunque es traumática, no es hemocoelica (16, 225). El espermalego está compuesto por dos estructuras: el ectoespermalego, que se encuentra externamente, y el mesoespermalego, que se localiza internamente a este primero (16, 226) y que tiene células inmunes que protegen de las bacterias introducidas por el macho durante la cópula (227). Estas células son conocidas como hemocitos, y también tienen una función de *Housekeeping*, eliminando espermatozoides muertos o anormales (138). Una característica interesante es que, si la hembra ha sufrido muchas copulas la penetración puede ser forzada a ocurrir fuera de estas estructuras especiales (228). Por otra parte, los genitales de los machos, conocidos como parámetros, son asimétricos y se encuentran en el 9º segmento y consisten de un *aedeagus* (edeago o adeago) y una abrazadera o *clasper* izquierdo (16).

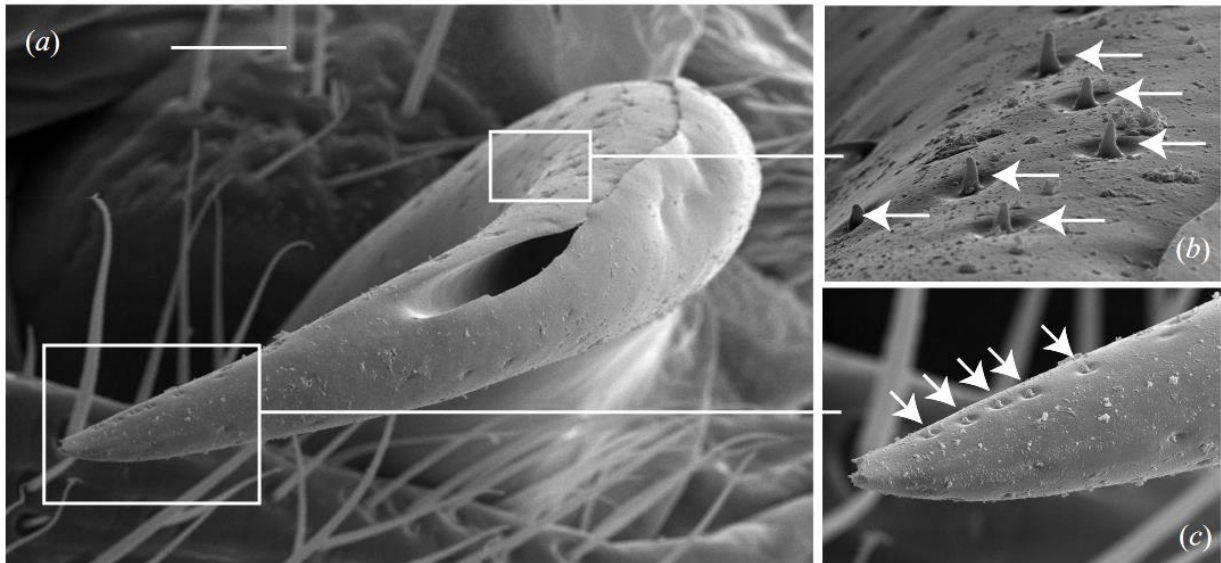


Figura 7. Imagen obtenida mediante microscopio electrónico del órgano intromitente del macho, en el cual se evidencian las quemoreceptores (clavijas o pegs) (222).

1.8. PICADURA, SUBSTANCIAS INOCULADAS Y PROCESO DE ALIMENTACIÓN

El acto de la picadura de la chinche de cama es un acto complejo, dependiente de un patrón definido de comportamiento, múltiples reflejos y una relación parásito-hospedador estrecha. En 1959 se describió este proceso mediante fotos y cortes tisulares (16).

Este insecto coloca su probóscide en un ángulo de 90° con respecto a la piel. Una vez el sondeo comienza, el insecto se aferra a la superficie de la piel y empuja fuertemente. El mecanismo en el cual el fascículo es capaz de sondear profundamente dentro de los tejidos de los hospedadores involucra doblar el labio en las porciones articulares, siendo la entrada del fascículo dentro de la piel rápida, con las mandíbulas y maxila perforando con rápidos movimientos alternantes. Estos movimientos causan rupturas de pequeños capilares y vasos, generando pequeñas hemorragias, pero las chinches de cama no se alimentan de estos, la alimentación sólo comienza cuando la probóscide encuentra un vaso de calibre adecuado. Una vez el fascículo entra en un vaso adecuado, el insecto comienza a ingurgitarse rápidamente. Al completar el proceso de alimentación el insecto

retracta el fascículo y se produce una microhemorragia (229). Este proceso de alimentación es diferente al de otros artrópodos hematófagos (16).

Adicionalmente, durante el proceso de alimentación, las chinches de cama liberan una gran cantidad de sustancias de las glándulas salivares para secretarlos e inocularlos, para prevenir la formación de coágulos, la agregación plaquetaria, la vasodilatación y la colonización de microorganismos (sustancias antimicrobianas) (230, 231). Estas sustancias incluyen serpinas, proteasa de serinas, fosfatasa de diadenosina, apirasa (nucleotidasa), esterasa, nitroforinas, lisozima, mucina, IPPasas, óxido nítrico (vasodilatador), y gran cantidad de histamina, entre otras (231-236). En los análisis de los transcritos originados de las glándulas salivares de *C. lectularius*, en su clasificación funcional, se han encontrado genes *Housekeeping* secretados, con fisiología desconocidas, así como elementos transponibles, víricos y microbianos (231). Muchos de estos genes están relacionados con la síntesis de proteína, la modificación de proteínas, el metabolismo, la transcripción, y el exporte, entre otras funciones.

Las reacciones a estas sustancias difieren de persona a persona, desde reacciones severas inmediatas a ninguna reacción. Muchas de las reacciones son leves, y son similares a las reacciones producidas por pulgas o mosquitos. Algunas personas llegan a una desensibilización rápida mientras otras siguen reaccionando de manera importante (16, 237). Entre los diversos géneros de chinches, si bien no está del todo claro, parecen encontrarse leves diferencias entre la reacción a su picadura (16).

1.8.1. Reacción del hospedador ante la picadura, importancia clínica de las chinches de cama

Dada esa transferencia de sustancias, así como la íntima relación con los humanos, la asociación entre *Cimex* y patógenos de transmisión vectorial ha sido estudiada desde hace más de 100 años. En 1966, Usinger (16), listaba 27 patógenos asociados o aislados en estos insectos por periodos variables de tiempo; actualmente más de 50 patógenos han sido asociados (17). Esta lista incluye virus, bacterias, protozoos, helmintos y virus. Aun así, hasta la fecha hay poca o ninguna evidencia de la capacidad vectorial de las especies de *Cimex* o la capacidad de transmitir alguno de esos patógenos u otros agentes (238).

A pesar de este hecho, las chinches de cama son clínicamente importantes, no solo debido a la molestia que provocan sino también por la carga psicológica que llegan a generar, las reacciones inflamatorias que causan y la pérdida significativa de sangre de las personas que conviven con estos insectos en las viviendas crónicamente infestadas (22), donde los niños malnutridos pueden desarrollar anemia y otros problemas médicos secundarios a la pérdida crónica de sangre como la deficiencia de hierro (21). En cuanto a la carga psicológica, las infestaciones pueden generar depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, y acciones irracionales, entre otras. Adicionalmente, existe la posibilidad de que las personas sufran de parasitosis alucinatoria con estos insectos como culpables (19).

En cuanto a las picaduras, generalmente no producen dolor; aun así, si son interrumpidos, usualmente muerden cerca del lugar original creando un set de perforaciones lineales relativamente típicas. Los sitios más comunes de picadura son las extremidades, el tronco y la cara (22). Estas picaduras pueden provocar reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones de sensibilidad son resultado de sustancias inoculadas durante la alimentación, en algunas series aproximadamente el 70% de las personas tienen este tipo de reacciones. Estas reacciones pueden ser locales y cutáneas, con un grado variable de intensidad, hasta reacciones sistémicas generalizadas (239). Las reacciones más usuales son conocidas como *wheals* o habones pruriginosos, similares a aquellos producidos por la picadura de un mosquito (Figura 8). En algunas personas pueden presentarse respuestas más severas como son las bulas o vesículas o lesiones hiperpigmentadas. Por otra parte, aunque el eritema no es común, este puede aparecer como resultados de múltiples picaduras que generan una hemorragia extensiva bajo la dermis (Figura 9). Las reacciones alérgicas incluyen dermatitis, reacción de sensibilidad retardadas, asma, urticaria y anafilaxis (Figura 10) (22, 240).



Figura 8. Habones pruriginosos sobre el cuerpo de una paciente de 4 años, algunos en patrón Desayuno-Almuerzo-Comida (18, 215).



Figura 9. Eritema sobre el cuerpo de una paciente de 4 años (18, 215).



Figura 10. Reacciones de sensibilidad retardada debidas a las mordeduras de las chinches de cama (18, 215).

1.8.2. Impacto psicológico de las chinches de cama

Como se mencionó anteriormente, las chinches de cama producen importantes respuestas y eventos psicológicos (241, 242), especialmente cuando las infestaciones duran meses (239). Estos incluyen depresión, tanto episodios menores como mayores, con los subsecuentes intentos de suicidio, ansiedad, síndrome de sensibilidad (nerviosismo, insomnio, y “*jumpiness*”), alteraciones del sueño, sensación de un insecto que camina por la piel, acciones irracionales, labilidad, y alteración emocional (19, 239,

243, 244). Estas alteraciones psicológicas pueden llevar a que las personas sufran de parasitosis alucinatoria con estos insectos como parásito (19, 239, 243, 244).

Adicionalmente, los pacientes pueden tener sensación de estigma social, miedo de transferir o adquirir chinches de cama, aislamiento, frustración, paranoia, disminución de la autoestima, desconfianza en las autoridades debido a la ineficacia de los tratamientos, incertidumbre, vergüenza y devastación (especialmente por los costos y recursos necesarios para detectar y tratar una infestación, costos que pueden ser recurrentes y elevados), y síntomas compatibles con desorden de estrés postraumático (pensamientos obsesivos, pesadillas, hipervigilancia, recuerdos o *flashbacks*, somatización, abuso de sustancias – aunque este podría considerarse como factor de riesgo para infestaciones graves), bajo desempeño, hipervigilancia, ansiedad, agresión, paranoia, rabia, irritabilidad o exasperación, vergüenza, apatía, falta de atención, comportamientos de evasión y comportamientos compulsivos y disfunción personal (17, 215, 239, 242, 245-248). Estos niveles de estrés y de alteración psicológica pueden, a través del eje psiconeuroendocrino inmunológico (249), llevar a una mayor susceptibilidad a otras enfermedades (16), especialmente en pacientes con condiciones psiquiátricas de base, quienes pueden presentar un recrudecimiento de los síntomas psiquiátricos (242). Esto es preocupante dado que, en poblaciones vulnerables, como los poco privilegiados, ancianos, habitantes de calle, personas con discapacidad mental o con alteraciones psiquiátricas, y con infestaciones sospechadas, hay mayor riesgo de que se les niegue acceso a oficinas de empleo, instituciones de salud, bibliotecas, servicios públicos, o transporte (250). Así mismo, estas poblaciones tienen un acceso restringido a servicios más costosos y especializados como tratamientos térmicos (250). Este tipo de circunstancias puede llegar a alterar la relación médico-paciente (250) y dificultar la detección y control de estas infestaciones. Una revisión de alcance incluyó 51 artículos (comentarios, guías, reportes de caso, revisión de literatura y artículos de investigación) que mencionaban los posibles efectos psicológicos de estas infestaciones, si bien los datos formales al respecto son escasos (251), es por esto que nuevos estudios que evalúen directamente y de manera amplia este aspecto clínico de las infestaciones son necesarios.

1.8.3. Relación con patógenos y capacidad vectorial

Además de los mencionados síntomas y manifestaciones psiquiátricas, dados los hábitos alimenticios y su íntima relación con los seres humanos, desde hace más de un siglo, se ha sospechado una relación de las chinches de cama con la transmisión vectorial de patógenos (252). Varias publicaciones científicas han evaluado una gran cantidad de microorganismos y han encontrado especímenes infectados en la naturaleza con *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Trypanosoma cruzi*, *Brucella melitensis*, *Coxiella burnetii*, y *rickettsiae*. Aun así, en ninguna ocasión se han podido encontrar pruebas sólidas de que las chinches de cama jueguen un papel en la transmisión de estos patógenos (253), sin que haya habido evidencia certera, desde hace más de 100 años, de la capacidad vectorial de *C. hemipterus* y de *C. lectularius* (254). Cabe destacar que, en ocasiones, esta característica biológica ha sido evaluada en varias oportunidades a lo largo de la historia para un mismo patógeno dando los mismos resultados negativos (253, 255).

Una de las posibles razones de estos esfuerzos infructuosos yace en la dificultad para determinar esta asociación, ya que poder incriminar vectorialmente a un insecto en la transmisión de un patógeno es un proceso largo y complejo. Para poder realizar la **incriminación vectorial**, concepto crucial, se requiere de un arduo trabajo de campo y de laboratorio. Uno de los primeros pasos para realizarlo es recolectar artrópodos en la naturaleza, determinando la **prevalencia de infección** en estos, la cual puede determinarse de manera individual o en *pools*, métodos en los cuales pueden encontrarse un rango variable de prevalencias. En este aspecto es importante diferenciar varios puntos, entre otros: diferenciar entre artrópodos infectados y artrópodos con capacidad de transmitir; la capacidad del microorganismo para desarrollarse, multiplicarse y propagarse en el vector; la localización del patógeno en el artrópodo; el tiempo de desarrollo, entre otros. Así mismo, debe determinarse la **tasa de inoculación entomológica**, que es el número de picaduras infectantes por hospedador por unidad de tiempo, que puede determinarse usando la tasa de picadura y la prevalencia de vectores infectados. Así mismo, hay que establecer la **competencia vectorial** de los artrópodos, es decir la susceptibilidad de estos para infectarse desde un hospedador infectado, la capacidad para incubar el patógeno y la capacidad transmitir este a un

hospedador no infectado. Recíprocamente, es importante decir que algunas de las más importantes barreras biológicas a este hecho pertenecen a la fisiología del artrópodo. Dos de las importantes barreras son el intestino medio (**barrera de diseminación**) y las glándulas salivares (**barrera de escape**).

De manera sintética, todo esto se resume en la fórmula de **capacidad vectorial**, en la cual se evidencia la interacción entre los factores más importantes que intervienen en la transmisión vectorial (22).

Estos requisitos requieren de amplios estudios de laboratorio y de campo. En el caso de la chinche de cama y su relación con la transmisión de patógenos, nunca se ha podido demostrar **capacidad vectorial**, aunque ha habido evidencia de su **competencia vectorial** en el laboratorio (256, 257). A pesar de todo, no se ha podido descartar el papel que tienen estos insectos en la transmisión de ningún patógeno, como ha argumentado Pietri (258). Algunos de los argumentos que mantienen esta posibilidad incluyen los siguientes: 1) no hay nada, biológico, inmunológico o fisiológico que prevenga a la chinche de cama para ser colonizada por patógenos; 2) la ecología y el comportamiento de la chinche de cama la hacen propicia para la adquisición y transmisión de patógenos; 3) hay una relativa falta de estudios de campo complejos y amplios para validar o refutar la posibilidad de transmisión; y 4) la presencia de otros vectores parásitos podrían haber ocultado el hecho. Aun así, la alta presencia de este insecto en áreas endémicas para la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana ha generado dudas en cuanto a su capacidad de transmisión vectorial y su relación con la transmisión de este parásito. A pesar de que estudios experimentales (257, 259, 260) han asegurado esta posibilidad, aún no hay evidencia epidemiológica que apoye esta hipótesis, así como evidencia de estudios de campo, los cuales presentan amplias limitaciones (17, 18, 258). Adicionalmente, el relativo control de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas no se correspondería con esta posibilidad, donde la transmisión oral de este parásito ha cobrado una mayor preponderancia. Aun así, dada la falta de vigilancia, y las falencias de los estudios que evaluaron brotes de Chagas agudo (especialmente oral), que presentan importantes limitaciones en sus conclusiones (261), no puede descartarse esa posibilidad.

Adicionalmente, otro argumento importante es que algunas especies de la familia Cimicidae, por ejemplo *O. vicarious*, transmiten patógenos a los murciélagos, (virus Fort Morgan) (262). Adicionalmente, otras especies, como *S. parvus* y *C. insuetus*, han sido encontradas naturalmente infectadas con el virus Kaeng Khoi (158). Anecdóticamente, cuando estas especies parasitaron activamente a los seres humanos que entraron a cuevas infestadas, estos últimos desarrollaron sintomatología aguda (síndrome febril de origen desconocido), lo que sugiere la posibilidad de ocurrencia de transmisión epizoótica (158). En ese aspecto se ha sugerido que debe evaluarse una posible asociación de arbovirus, como ciertos alphavirus, con las chinches (263).

Otras aproximaciones han sido publicada por Bowhill (264), quién sugirió que *Acanthia pipistrelli* (posiblemente *C. lectularius*) transmitía parásitos sanguíneos en murciélagos, pero no pudo probarlo (264). En 1914, Pringault (265) sugirió que *C. pipistrelli* transmitía la tripanosomiasis en murciélagos. Por otra parte, se ha cultivado también trypanosoma de gecos a partir del insecto (266). *Striticimex brevispinosus* se ha encontrado infectado con trypanosoma de murciélagos (16). Mazzotti *et al.* (267) infectaron experimentalmente a *H. inodorus* con *T. cruzi* y después de 21 días pudieron ser infectados ratones. Otras evidencias se ha publicado con respecto a *C. stadleri*, *O. hirundinis* y *L. boueti* (268).

Así, algunos agentes infecciosos, incluidas bacterias, hongos, virus, parásitos, nematodos y protozoos (240), han sido estudiados con relación a estos insectos, pero su potencial vectorial parece ser, en general, bajo. Más de 50 patógenos se han asociado a la chinche de cama, algunos de los cuales deben ser vistos con sospecha, especialmente dado que algunas de las asociaciones se realizaron mediante inferencia, razonamiento deductivo o conjetura. Así mismo, muchos de los patógenos fueron simplemente aislados y no se ha realizado la incriminación vectorial, y la mayoría de esta evidencia se ha obtenido del laboratorio.

Los siguientes patógenos se han asociado a las chinches de cama, pero no hay evidencia sólida hasta ahora ni ha podido probarse su transmisión. Adicionalmente, algunos de estos agentes infecciosos tienen un potencial patogénico bajo o posiblemente nulo (16, 18, 20, 238, 253, 269-271).

Aspergillus flavus

Las chinches de cama son susceptibles a la infección por parte de este hongo, el cual es altamente letal para sus poblaciones, y, por tanto, no parecen ser adecuados vectores mecánicos ni biológicos (16, 272).

Bacillus anthracis

Este bacilo se encontró tanto en las heces y a través del cuerpo de chinches, con una supervivencia variable. En estudios que utilizaron cobayas infectadas, las chinches de cama adquirirían la infección tras alimentarse sobre estas, las bacterias penetraban la pared intestinal y se multiplicaban en la hemolinfa. La mayoría de los insectos moría a los dos días; aun así, algunos sobrevivieron y llevaron la infección en el tracto digestivo por un mes (16, 253, 273). Se ha realizado sobre todo investigación en el laboratorio (269), si bien las chinches de cama no parecen ser capaces de transmitir este patógeno a mamíferos no infectados, sí adquieren la infección (253).

***Bartonella* sp.**

Leulmi *et al.*, demostraron por primera vez que las chinches de cama tienen la capacidad de adquirir y mantener a *Bartonella quintana* por más de 2 semanas. Estos investigadores también sospecharon de la existencia de transmisión vertical (no ovárica) o de transmisión horizontal (274, 275). Esta detección también se realizó mediante la técnica de MALDI-TOF MS en *C. lectularius* artificialmente infectados de manera reciente (276). Otra especie de chinche que se ha encontrado infectada es *C. adjunctus* (277).

Borrelia recurrentis

En el tracto gastrointestinal, fluido celómico y extremidades de *C. lectularius* y de *C. hemipterus* se encontró una supervivencia de este patógeno por más de 28 días (16, 18, 238, 253). A pesar de que hay evidencia de transmisión de ratones infectados a ratones sanos (253, 278), estudios recientes sugieren que las chinches de cama son subóptimas comparadas con los piojos del cuerpo (279). Esto parece deberse a que las espiroquetas no sobreviven adecuadamente en los contenidos intestinales de las chinches de cama (278); aun así ha habido reportes de transmisión en ciertos animales, por ejemplo la

ardilla china (280, 281). A pesar de que la espiroqueta puede penetrar la pared intestinal, en *Cimex* permanecen viables en hemolinfa por lo menos 4 días (279), la bacteria es incapaz de proliferar de manera adecuada y no es capaz de colonizar la hemolinfa, lo que posiblemente se deba al pH y a respuestas celulares únicas del sistema de defensa de las chinches de cama; aun así, en heces se mantienen viables y hay presencia de estas bacterias por lo menos hasta el día 20 (279). Por tanto, a pesar de que posiblemente puedan completar el ciclo y llevar a cabo la transmisión, la capacidad vectorial es mínima comparada con *Pediculus humanus corporis* (piojos del cuerpo) (282). En otros experimentos se ha encontrado que las espiroquetas mantienen su movilidad y virulencia alrededor de dos meses y medio y que la linfa de estos insectos es capaz de infectar a los ratones (283). Adicionalmente, en lo concerniente a *B. duttoni* se ha registrado su supervivencia en el insecto por más de 150 días (16).

Brucella melitensis, B. abortus, B. suis

Estos patógenos sobrevivieron en el intestino del insecto por más de 90 días (16). Se ha encontrado chinches infectadas en la naturaleza, que parecen infectarse si se alimentan de mamíferos (especialmente ratones) infectados. Sin embargo, no se ha reportado transmisión por picadura, y mamíferos y humanos podrían infectarse tras el contacto de heces de las chinches con sus mucosas o piel (253).

Brugia malayi

Se han encontrado larvas infectantes de estas filarias en algunos especímenes inmaduros de chinches de cama, pero no en adultos (253).

Burkholderia multivorans

Se encontraron 5 chinches de cama positivos por *B. multivorans*, un agente nosocomial importante, mediante PCR en un hogar para mayores en Estados Unidos (284).

Francisella tularensis

En experimentos de laboratorio, esta bacteria se multiplicó en los contenidos del intestino medio de *C. lectularius*. Infecciones severas de las células epiteliales y de los túbulos de Malpighi también fueron observados (285).

Coxiella burnetti

En 46 de 60 experimentos se encontró en heces hasta por 285 días; también se encontró transmisión transovárica en 20-30 ensayos (16, 253). Así mismo, se han encontrado insectos naturalmente infectados (286). Se ha sugerido que pueden ser portadores y reservorios de esta bacteria (253, 287).

Virus de la Hepatitis

El virus de la Hepatitis B puede sobrevivir por semanas, y según algunos estudios hasta 122 días (288, 289); puede replicarse dentro del insecto y ser transmitido transestadialmente (por una muda), pero al parecer no puede ser transmitido transováricamente (18, 289, 290). El virus puede encontrarse en heces días después de la primoinfección (291), lo que podría indicar transmisión mecánica (292). En África, hay evidencia circunstancial de tasas de transmisión y una prevalencia de infección alta, que no podría ser fácilmente explicada, y que se asoció a infestaciones altas por parte de este insecto (293). Este tipo de evidencia se encontró en Gambia (294) y en prisioneros de guerra de los japoneses (18, 295). Estas asociaciones no mostraron una relación estadística o epidemiológica fuerte (18).

La relación entre *Cimex* spp. y este virus se sugirió por primera vez en 1970 cuando se detectaron chinches de cama positivas para el virus en Costa de Marfil (296), Sudáfrica (293) y Senegal (297). En aproximaciones experimentales, las chinches no lo transmitieron a chimpancés; adicionalmente, en otras áreas, la desinsectación mediante insecticidas, a pesar de reducir la cantidad de chinches de cama, no tuvo efecto sobre la prevalencia de infección (298).

Estudios que utilizaron membranas artificiales y modelos animales encontraron que la transmisión es poco probable, y posiblemente se limite a una transmisión mecánica, por la baja positividad tanto en insectos como en mamíferos (289, 299) y por la ausencia de

virus en las glándulas salivares (300). Adicionalmente, el monitoreo en chimpancés que sirvieron de hospedadores para chinches infectadas mostró que ninguno de estos desarrollo hepatitis (298). Por tanto, puede afirmarse que la transmisión parece ser mínima y la amenaza más percibida que real (18).

En cuanto a otros virus, como el virus de la Hepatitis C (HCV), aun no se ha dilucidado su asociación con las chinches de cama. No obstante, recientemente se identificó este virus en ninfas de *C. lectularius* (301). Otros estudios han encontrado que el HCV difícilmente se mantiene en las chinches de cama (288). Algo similar se encontró con el virus de la Hepatitis E; con respecto a este, se han encontrado chinches positivas en India y el sur de África, pero con poca positividad y posibilidad de transmisión (300, 302).

HIV

El virus sobrevive desde unas horas a pocos días (ocho) en la chinche de cama. Adicionalmente, no se ha detectado el virus en heces; aun así, no se ha encontrado replicación viral y la posibilidad de transmisión es baja (303-305).

***Leishmania* spp.**

Tanto *L. brasiliensis* (16) como *L. donovani* (Kala-azar) (16, 306) y *L. tropica* han sido encontradas en el intestino del insecto sobreviviendo más de 35 días e incluso meses (307) tanto en *C. lectularius* como en *C. hemipterus*. En estos insectos los parásitos se han encontrado a lo largo del intestino (16). A pesar de que el parásito logra desarrollarse en el intestino, no es capaz de multiplicarse, para finalmente morir y desaparecer del insecto (308).

Se ha reportado que algunos especímenes de *Cimex*, que se alimentaron sobre úlceras, desarrollaron formas flageladas, aun así, no se registró transmisión durante la alimentación (253). Especialmente en las chinches de cama, después de un corto número de días, los insectos son negativos; aun así, hay reportes contradictorios donde se registró una supervivencia del parásito por más de un mes (253). Hay reportes de transmisión al ser humano no por picadura sino por frotar el insecto o las heces en piel debridada o raspada (309), pero no se ha encontrado infección natural. Más aún, cuando se alimentan de cultivos, pocas chinches se infectan al alimentarse de estos, y el ciclo

del parásito queda truncado (253). Por tanto, puede afirmarse que las chinches de cama no pueden actuar como vectores para la leishmaniasis (253).

Leptospira icterohaemorrhagiae

Hay evidencia contradictoria con respecto a esta bacteria. Algunos reportes indican que no puede sobrevivir en el insecto mientras que otros reportan una supervivencia de entre 12 a 38 días (16, 310). Así mismo, hay reportes de transmisión de cobaya a cobaya después de 5 días tras la infección del insecto (253).

Mansonella ozzardi

Larvas de esta filaria se han encontrado sobre todo en el intestino de los insectos con un tiempo de supervivencia mayor a 14 días (16). No hay mayor desarrollo, por lo tanto las chinches del género *Cimex* no parece ser adecuadas para la transmisión de este parásito (253).

Mycobacterium spp.

Se ha evaluado la asociación entre las micobacterias y *Cimex*. En este aspecto, con respecto a *M. leprae* se ha encontrado en la cabeza, probóscide y hemocèle de la chinche. Se aisló hasta por 16 días (16). Sin embargo, los bacilos no sobreviven y son absorbidos, y de esa manera las chinches son incapaces de transmitirlos a los seres humanos o a otros mamíferos. Adicionalmente, hay evidencia contradictoria y poco sólida sobre infección de la chinche tras la alimentación en pacientes con tuberculosis (253). Con estos hallazgos, algunos investigadores sugirieron la transmisión de *M. tuberculosis* (311). Sin embargo, las chinches de cama no parecen ser adecuadas para la transmisión de esta bacteria.

Onchocerca volvulus

Se han encontrado especímenes positivos después de alimentarse en personas con oncocercosis, pero la cantidad de larvas era mínima. Aproximadamente 1 de cada 5 especímenes de chinches es capaz de infectarse, pero no hay evidencia sólida de

transmisión (253). Por lo tanto, la chinche de cama parece no ser adecuada para la transmisión de este parásito.

Plasmodium spp.

En ocasiones, mediante conjeturas, se sugiere que en las zonas en las cuales no se había registrado presencia de *Anopheles* y hay desarrollo de malaria podría haber transmisión a través de las chinches de cama. Adicionalmente, el no registro de la presencia de anofelinos no significa que no haya existencia de estos insectos o que especies que no se habían considerado competentes en el momento, y que ahora sí lo son, no existieran en la zona (312, 313). No hay evidencia experimental ni en la naturaleza de que las chinches de cama puedan transmitir este parásito (253).

Rickettsia spp.

Se ha reportado que *R. rickettsii* puede sobrevivir en el intestino alrededor de un mes, especialmente tras inocular suspensiones concentradas a través del recto del insecto (16, 253). No obstante, las chinches de cama no parecen tener la capacidad de infectarse naturalmente; chinches que se alimentaron de ratones, cobayas o humanos infectados no adquirieron la infección (253). *R. parkeri* fue encontrada en dos chinches de cama adultas, cuya presencia se determinó mediante PCR e IFA hasta dos semanas, si bien la viabilidad, virulencia y capacidad de transmisión no pudo determinarse (314). Hay reportes de la supervivencia de *R. prowazekii* en el intestino hasta por 30 días, pero al igual que con *R. rickettsii*, las infecciones no ocurren en las chinches al alimentarse en ratones, cobayas o humanos infectados (16, 253). *R. typhi*, que produce el tifo murino o endémico, sobrevive 6 días en el intestino, pero no se transmite la infección ni a través de la picadura, heces o triturados de chinches (16, 253).

Salmonella typhi, S. paratyphi

Las bacterias se han encontrado en heces e intestino. Se registró supervivencia por 21 días en el tracto gastrointestinal; así mismo hubo reporte de transmisión vertical a ninfas por contacto con heces infectadas (16, 253). En una isla sin casos de fiebre tifoidea, 5 casos fueron vinculados epidemiológicamente a un prisionero proveniente de área

endémica, y se asumió transmisión a partir de *C. lectularius*, porque después de la desinsectación ningún otro caso fue reportado (253), pero el contacto directo o transmisión fecal oral no puede descartarse y puede ser más probable. Hay reportes de posible transmisión por contacto con heces o chinches trituradas (315, 316).

Spirocheta merionesii

Supervivencia hasta por 200 días, sin reportes de transmisión (16).

Virus de la fiebre amarilla

Evidencia contradictoria, se ha encontrado en heces desde 2-15 días después de la infección (317, 318), Estas heces eran infectantes en monos; en ese estudio al inocular monos sanos con heces emulsionadas se producía una clínica y autopsia compatible con fiebre amarilla (317, 318). Aun así el virus permanece poco tiempo en los insectos y no hay evidencia de transmisión natural (16, 253).

Stenotrophomonas maltophilia

Se encontraron especímenes naturalmente infectados en el órgano reproductivo del macho (227). Sin reportes de transmisión o de asociación epidemiológica a seres humanos.

Trypanosoma spp.

La transmisión de este parásito por parte de la chinche de cama ha sido sospechada desde hace aproximadamente 100 años, especialmente por el ciclo de vida relativamente simple del parásito y del artrópodo. A pesar de ello, y a pesar de que la competencia vectorial de este insecto ha sido demostrada en el laboratorio, como lo confirma evidencia reciente (257), nunca se ha podido incriminar vectorialmente (319, 320), ni se ha podido demostrar transmisión a humanos en la naturaleza (17). Tampoco ha habido brotes, epidemias o casos asociados a este insecto en la literatura ni en los servicios de Salud Pública (321, 322).

Adicionalmente, hay evidencia de que otros tripanosomas son transmitidos por diversos miembros de la familia Cimicidae (*Trypanosoma incertum* y *T. dionisii*) (17, 18, 323).

Aunque algunas investigaciones de campo no han podido encontrar chinches de cama positivas para *T. cruzi* (319), hay evidencias que indican lo contrario. Estas evidencias deben aunarse a que, según datos de laboratorio, las chinches de cama parecen tener una eficiencia equivalente a los triatominos en la competencia de transmisión (324). En ésta se ha encontrado que, mediante la cohabitación de chinches y ratones, la transmisión bidireccional es posible (257). En esta infección se ha encontrado persistencia de *T. cruzi* por más de 320 días, con división del parásito en el intestino medio del insecto (325).

Por otro lado, debe indicarse que no hay aun evidencia epidemiológica o en salud pública sólida (326). Esto podría deberse a varias razones: la primera es que es difícil diferenciar la transmisión por parte de triatominos y cimícidos (si esta última existe); la segunda es que la presencia de otros tipos de transmisión (como la oral) podrían ocultar en parte el papel de estos insectos en la transmisión de enfermedad de Chagas; la tercera es que el papel de transmisión de este insecto sea mínima o casi nula dada las características de comportamiento de la chinche de cama, la cuarta, que haya una falta de reconocimiento de la posibilidad de transmisión por parte del personal sanitario, entre otras. El desarrollo de formas infectantes de *T. cruzi* se ha reportado en *C. lectularius*, *C. hirundinis*, *C. stadleri*, *C. hemipterus* y *H. inodorus* (253).

En cuanto a otros tripanosomátidos, la infección por parte de *Trypanosoma rangeli* parece ser letal para las chinches de cama (327), además de que inhibe las mudas en el insecto (328). Aun así, hay transmisión transestadial en las chinches de cama (256) y se han encontrado algunos especímenes naturalmente infectados (253, 329); poca o nula evidencia con respecto a transmisión transovárica existe actualmente (253). Poco se sabe con respecto a la relación entre *Trypanosoma gambiense* y estos artrópodos (253).

Virus de la Coriomeningitis Linfocítica

Se encontró el virus en heces hasta por 85 días. Se demostró infección de cobaya infectada a cobaya sana en 11 de 18 ocasiones a través de heces, nunca a través de picaduras (16, 330). No hay reportes o evidencia de transmisión a humanos.

Virus de la Poliomiелitis

Supervivencia del virus hasta por 7 días (16). No hay reportes o evidencia de transmisión a humanos.

Virus de la Viruela

Se encontró el virus en glándulas salivares y hemolinfa hasta por 15 días (16). No hay reportes o evidencia de transmisión a humanos.

Wuchereria bancrofti

Esta filaria se ha encontrado a través de todo el cuerpo del insecto, con una supervivencia máxima de 8 días. En *C. hemipterus* se encontró a lo largo del cuerpo pudiendo sobrevivir por más de 20 días (16). Aun así, y de manera similar a *Brugia*, experimentos posteriores fallaron en demostrar transmisión (253), lo cual puede ocurrir debido a que muy pocas filarias son capaces de desarrollarse hasta la forma infectante (331, 332). Si las chinches de cama se alimentan frecuentemente, las larvas se mantienen y duran un tiempo más prolongado, pero los parásitos presentan mortalidad elevada y, por tanto, no parece ser un vector adecuado (253).

Yersinia pestis

El agente causal de la peste se encontró en el intestino con una supervivencia de alrededor de 147 días (16), siendo altamente letal para la chinche de cama. El insecto puede llegar a retransmitir la infección a ratones después de 48 horas tras la infección inicial, y hay reportes de su transmisión a ratas (333). Según Burton existe el reporte de un caso secundario a picadura en Rusia (253). No hay claridad con respecto a este reporte en la referencia citada (334).

Otros microorganismos y posible transmisión mecánica

Reinhardt *et al.* (227) realizaron aproximaciones experimentales con los siguientes patógenos: *Penicillium chrysogenum*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter hormaechei*, *Bacillus licheniformis* y *Staphylococcus saprophyticus*. Ninguno fue aislado de partes bucales o de partes perforantes, considerándose que la significancia de la

chinche de cama como transmisor mecánico es baja. Así mismo, se han encontrado especímenes contaminados con bacterias no patogénicas que no representan un peligro importante para la salud humana (335). También se ha evaluado la posibilidad de transmisión de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y de *Enterococcus* vancomicina resistente, los cuales han sido recuperados de chinches de cama, pero parece no pueden sobrevivir más de 9 días (hay reportes de 14-15 días (16)), por lo que la posibilidad de transmisión es baja (336, 337). *Diplococcus pneumoniae*, bacteria que puede producir varias condiciones clínicas, en especial neumonía, se encontró en el intestino y túbulos de Malpighi. La supervivencia de esta bacteria estuvo entre 30-85 días (16).

Otros microorganismos asociados con las chinches de cama incluyen hongos como *P. cf. chrysogenum*, *P. cf. nalgiovense* y *Scopulariopsis koningii*. En cuanto a bacterias se han encontrado *S. maltophilia*, *E. cf. hormaechei*, *S. saprophyticus*, *Arthrobacter* sp., *micrococcus luteus*, *B. licheniformis* (227, 238), *Bacterium tegumenticola* (338), *Tsukamullera paurometabolum* (338), *Micrococcus conglomeratus* (227, 335, 338), y *Sarcina flava* (338). No hay reportes o evidencia de transmisión a humanos para ninguna de estas bacterias o demás microorganismos.

Esta gran cantidad de estudios demuestra la dificultad para incriminar vectorialmente a un artrópodo. Anexo a la capacidad vectorial, en la transmisión de patógenos, los vectores deben cumplir una gran cantidad de factores biológicos para que se permita tal hecho. Dentro de estos, la cantidad de hospedadores susceptibles disponibles es crucial. La chinche de cama, dada su biología y su comportamiento de mantenerse cerca de la fuente de alimentos, tiene menos posibilidad de alimentación en múltiples hospedadores (17). Aunque no es muy diferente de otros artrópodos e insectos vectores (339), se ha encontrado que la saliva de estos cimícidos tiene lisozima que retrasa o inhibe el crecimiento de bacterias por ejemplo en la probóscide (227). Así mismo, otros estudios han mostrado que la hemolinfa y el eyaculado tienen actividad bacteriolítica (340, 341); en hembras el espermalego provee de cierta protección contra patógenos (342) y hay varios genes que están expresados en esa estructura anatómica que de manera importante producen péptidos bacteriolíticos (por ejemplo, apolipoforina-III, péptido antimicrobiano prolixicina, timosina, entre otras) (343), así como secreciones de la

chinche ((E)-2-hexenal y (E)-2-octenal) que funcionan como sustancias antifúngicas (344).

Estas adaptaciones evolucionaron seguramente por el comportamiento y ecología de la chinche de cama, el ambiente rico en humedad, las colonias agregadas, la defecación en el mismo sitio donde descansan y la inseminación traumática (16, 17, 210, 227). El advenimiento de nuevas técnicas moleculares y el descubrimiento de nuevos y antiguos patógenos deben ser tomados con precaución, y, aunque el debate no se ha cerrado, la incriminación vectorial de un artrópodo debe seguir requiriendo una gran cantidad de evidencias experimentales y de laboratorio (17, 345).

1.9. RESURGIMIENTO DE LA CHINCHE DE CAMA

Después de múltiples décadas de relativa ausencia en Europa y Norte América, un resurgimiento global sincrónico de este insecto comenzó a ocurrir a finales de la década de 1990. Múltiples teorías han sido propuestas para explicar el resurgimiento de la moderna chinche de cama (17). Éstas incluyen, entre otras: la globalización y la facilidad de la movilización internacional; cambios en las políticas del manejo de plagas; disminución de la prevención en habitaciones y hoteles, los cuales dejan de ser tratados contra plagas de manera rutinaria; insecticidas menos eficaces comparados con los antiguos; poco conocimiento en el manejo de las cepas modernas que llevan a fallos en el control; aumento de áreas con alta densidad poblacional; y la resistencia a los insecticidas (17). Adicionalmente, las nuevas cepas de chinche de cama son muy diferentes a las que estaban presentes solo algunas décadas atrás. Uno de estos cambios es que las chinches contemporáneas tienen múltiples defensas contra los insecticidas; no sólo tienen un exoesqueleto más grueso, sino que también producen enzimas que degradan los insecticidas, y mutaciones que previenen la acción de los insecticidas sobre los sitios de acción. El origen de estas cepas resistentes es desconocido; investigadores de Estados Unidos han sugerido que las cepas resistentes (sincrónicas entre *C. lectularius* y *C. hemipterus*) surgieron de Europa Oriental; de manera interesante, los investigadores de esta región de Europa opinan lo contrario (37).

Aun así, estas teorías no explican el resurgimiento sincrónico de ambas especies; una explicación posible es que el surgimiento sincrónico de estas cepas resistentes haya tenido un origen común en una región donde coexistan como en África o India. Otra posibilidad, aunque no hay evidencia a favor o en contra, es que, la aparición de estas resistencias haya sido multifocal, similar a lo ocurrido con la cloroquina y el paludismo (346).

Esta resistencia es una de las razones que se consideran como más importantes para el resurgimiento de la chinche de cama. Ésta se dio tempranamente a mediados del siglo XX. El primer reporte de resistencia a insecticidas emergió en Pearl Harbor (Hawái) en 1947, solo 3 años después de que el DDT empezara a utilizarse (347); diez años más tarde reportes similares habían comenzado a surgir en varios lugares (348). Esto también es cierto para las poblaciones de la chinche de cama tropical (349). Este surgimiento rápido de resistencia podría explicarse por la gran cantidad de insecticidas basados en piretrinas naturales que fueron utilizados intensamente durante los 1800s, donde la resistencia desarrollada a este tipo de sustancias confiere resistencia cruzada a los organoclorados, los que fueron extensamente utilizados en los programas de control de la malaria y del dengue (350-352).

Años más tarde, para hacer frente a esta resistencia y a la larga toxicidad de insecticidas como el DDT, comenzaron a usarse insecticidas como malatión, diazinon, lindano y otros piretroides, pero, además de una menor efectividad, la resistencia a estos también fue desarrollada rápidamente (27, 353).

De esa manera, existe la posibilidad de que las poblaciones de chinches de cama, que habían desaparecido después de la segunda guerra mundial en países desarrollados (que podrían haber tenido poca o nula resistencia), fueron reemplazadas por otras poblaciones resistentes que habitaban otros lugares del mundo, dado el extensivo uso de insecticidas. Estas poblaciones resistentes, gracias a los viajes internacionales y la globalización creciente, pudieron haber salido rápidamente de esos nichos (17). Este problema es tal que se estima que la población global de las chinches de cama aumenta entre 100-500% cada año (238). Estos reportes de resurgimiento y presencia de las chinches de cama han sido generados prácticamente en todos los continentes y en todos los países del mundo, esto último con contadas excepciones (Reportes en África Anexo

A, Reportes en Asia Anexo B, Reportes en Norteamérica Anexo C, Reportes en Europa Anexo D y Reportes en Suramérica Anexo E).

1.9.1. Brotes e infestaciones en Latinoamérica y en Europa

1.9.1.1. Brotes e infestaciones en Latinoamérica

En Latinoamérica, el monitoreo y control de estos insectos es relativamente pobre. Hasta el momento no hay datos oficiales de su distribución, prevalencia o incidencia, pero se ha reportado un aumento de los casos en una gran cantidad de países. En este aspecto, las autoridades sanitarias han sido lentas en el manejo y respuesta a esta plaga urbana (16, 17). De manera similar a los países del norte, este insecto presentaba una mayor importancia a mediados del siglo XX; seguramente, gracias al uso de los insecticidas para el control de otros vectores como *Anopheles*, *Aedes*, *Lutzomyia*, *Triatoma* y *Panstrongylus*, las poblaciones de la chinche de cama disminuyeron. Aun así, coincidente con la disminución de algunos programas de control, en la década de 1990, y con el resurgimiento global, empezaron a reaparecer.

A pesar de la relativa falta de información, uno de los países que más datos posee es Brasil. En este país se han registrado estos ectoparásitos desde hace más de 100 años. En 1915, Lutz y Machado reportaron *C. lectularius* en el pueblo de Jacaré, en el estado de Mina Gerais (354). Más de una década más tarde *C. limai* y *C. pipstrelli*, parásitos de murciélagos (que anidaban en los techos de las casas), se documentaron alimentándose de seres humanos (195). En Brasil, *C. hemipterus* parece ser más común en zonas rurales, mientras que en zonas urbanas lo es *C. lectularius*. Al igual que en el resto del mundo, el resurgimiento sincrónico de estos parásitos ha producido el número de infestaciones en los últimos años.

En este país, entre las posibles fuentes de introducción, infestación y reinfestación se han sugerido diferentes posibilidades, entre ellas: viajes (como los realizados por misioneros); estancias en hoteles o cruceros; extranjeros o personas antes recluidas; elementos como ropas o muebles usados; presencia de animales domésticos; adopción de mascotas; movilización propia del insecto a través de los conductos eléctricos, entre otras (17, 205, 355-358). Además, como en otras partes, las empresas de control de plagas tienen poco conocimiento para el manejo de estas infestaciones, utilizando

diferentes productos para su control: beta-cyfluthrin, imidacloprid, alpha-cypermethrin, flufenoxuron, pyrethrin, piperonyl butoxide, propoxur, lambda-cyhalothrin, bifenthrin, entre otros.

En otros países latinoamericanos se han reportado también infestaciones por chiches de cama: Venezuela, Argentina, Brasil, Colombia, Chile (posiblemente importados de Uruguay), Costa Rica y México. Sin embargo, la información sobre estos reportes es relativamente escasa (17, 205, 355-358).

1.9.1.2. Brotes e infestaciones en Europa

Así como en otras regiones, ha habido un resurgimiento en Europa. La historia en los países europeos es larga, con registros hasta en la literatura griega clásica. Las estrategias para controlar y prevenir a las chinches de cama han sido variadas y diversas (17). Históricamente, las poblaciones de chinche de cama han afectado a zonas económicamente deprimidas, pobres y marginadas. Durante los diversos conflictos sucedidos en suelos europeos, las poblaciones de estos parásitos aumentaron en cantidad. No fue sino hasta la aparición de los diversos insecticidas y la mejora en las condiciones de vida que este insecto desapareció prácticamente de este continente.

Dada la importancia de este insecto, diversas leyes y cambios fueron introducidos a través de las décadas para hacer frente a estos artrópodos. Estas leyes se enfocaron en, sobre todo, mejorar las condiciones de vivienda. Uno de los primeros registros modernos se realizó en Inglaterra; este registro fue publicado por Thomas Moufet en 1634, en el cual se relata el parasitismo sufrido por dos mujeres en Mortlake durante el año de 1503 (16).

Inglaterra se caracterizó por ser un país notable por sus históricos intentos para detener las infestaciones por chinches de cama, introduciendo múltiples leyes y actos (16). Entre ellos destaca el *Housing Act* de 1930. En este acto se obligaba a las autoridades locales a relocalizar a los individuos afectados, importante medida, dado que las chinches de cama afectan todo tipo de estamentos sociales, causando desplazamiento y huida de los habitáculos infestados. Además de esta relocalización, la ley daba una guía para realizar desinfestación intensiva, que incluía vaporizaciones, uso de insecticidas y monitoreo (16).

Adicionalmente a estas acciones, una parte crucial de las medidas de control fue el proceso educativo. La importancia de esta acción fue reconocida por el Departamento de Salud de Escocia, en el cual, especialistas explicaban a los habitantes como prevenir y tratar ésta y otras plagas (359, 360). Por otra parte, las medidas preventivas también jugaron un papel muy importante. Por ejemplo, en Alemania algunos de los propietarios requerían de los inquilinos una declaración formal de un exterminador para confirmar que el habitáculo estaba libre de chinches de cama, mientras que en Dinamarca se obligaba a una inspección cuando los inquilinos se movían de apartamento a apartamento (361, 362). Por otro lado, en los países soviéticos las empresas responsables de la supervisión eran estatales y en ocasiones las actitudes y prácticas no buscaban la desinfestación o manejo adecuado de la plaga por falta de motivación (363).

Aun así, en muchos países, muchas de las múltiples campañas fueron altamente eficientes con reducción de tasas de infestación considerables (364), incluso cuando autoridades o estamentos de la sociedad se resistían (361). De esa manera, en la década de 1950 las chinches de cama se restringían a las áreas particularmente poco sanitarias (365).

Respecto a Europa central existe poca información posterior a la Segunda Guerra Mundial, lo que puede indicar una relativa falta de vigilancia o una reducción importante con respecto a la infestación de estos insectos. Incluso en Rusia, donde las infestaciones eran severas (50-70% de los habitáculos), los niveles declinaron a bajos niveles a finales de la década de 1980 (366).

Después de que las poblaciones declinaran, una de las primeras evidencias de la resurgencia, además de unos esporádicos casos (367), fue un registro anecdótico en Inglaterra en 1998, donde se expone un aparente aumento y una dificultad en el control de esos insectos. La primera evidencia formal publicada indica un aumento de 10 veces en el número de infestaciones en el Reino Unido, lo que fue consistente en subsecuentes publicaciones, en este y en otros países (362, 368).

Los factores sugeridos de la resurgencia, incluyen, entre otros: la migración económica, social o política (lo que dependería de reservorios importantes en otros países de lo cual no había ni hay evidencia (369)); cambios en los químicos e insecticidas utilizados; las diferentes actitudes tomadas con respecto a las infestaciones (17), entre otras. Se cree

que una combinación de estos factores llevó a un resurgimiento sincrónico y relativamente rápido. Esto ha llevado a la creación de estrategias y códigos como el Código Europeo de Prácticas para el manejo de las chinches de cama (370). Este tipo de estrategias conjuntas es importante dado que esta evidencia de resurgencia se ha registrado en muchos países, ejemplo de los cuales son Suecia, Suiza, Dinamarca, Alemania, Italia, entre otros. La historia de aparición y aumento del número de infestaciones fueron similares (17).

En Dinamarca, por ejemplo, el número de consultas al Laboratorio Danés de Infestaciones por Plagas, después de registrar una disminución de infestaciones debidas a la chinche de cama a partir de la segunda mitad de la década de los 80, comenzó a registrar, desde la segunda mitad de la década de los 90, un aumento en el número de infestaciones, que se acompañó de un acrecentamiento importante de las consultas por la web (362). De manera interesante la mayor parte de las infestaciones causadas por estos insectos se asociaron con viajes (362), algo similar a lo reportado en la ciudad de Valencia, España (371).

A pesar de esto, no existen registros centralizados acerca del tratamiento llevado a cabo por las empresas de control y la carga que estas infestaciones producen, así mismo los datos no se recolectan de manera estándar o sistematizada (17). De esa manera las tendencias y la gravedad del resurgimiento solo pueden estimarse, generando una pincelada general de la trayectoria de la chinche de cama (17). En este resurgimiento se estima un aumento de entre el 4-6% de infestaciones en algunos países (17), con un aumento subsecuente de pacientes afectados y de estructuras afectadas (372).

1.9.2. Brotes e infestaciones en otras regiones

1.9.2.1. Brotes e infestaciones en Norteamérica

Las chinches de cama en los Estados Unidos de América, introducidas por colonizadores europeos, fueron prácticamente erradicadas alrededor de la década de 1960 (16). Esto se logró mediante el uso del DTT, malatión y carbamatos (348). El resurgimiento de este insecto, de manera similar al resto del mundo, se inicia a finales de la década de 1990. En este país, grandes ciudades como Nueva York, Chicago y Cincinnati fueron de las primeras ciudades en reportar nuevas infestaciones, para después ser reportadas en

todo el país (360); el aumento en el número de quejas correspondientes a este insecto comenzó a darse sumamente rápido, con un aumento de hasta el 534% en pocos años. Dadas las características generalmente templadas de este país, las infestaciones se deben sobre todo a la chinche de cama común (*C. lectularius*), aunque hay reportes de *C. hemipterus* en ciertas áreas, por ejemplo, Florida (40).

Este resurgimiento se vio aumentado dada la falta de experiencia que las personas, empresas y mecanismos de vigilancia y control tenían en el manejo de las chinches de cama; es más, sólo un individuo en esta nación tenía en su haber una colonia de estos insectos (17). Dada esta falta de experiencia, y el problema creciente, varias asociaciones, incluyendo la National Pest Management Association (sector privado), la Environmental Protection Agency y el Centers for Disease Control, realizaron grupos de trabajo en los primeros años del nuevo milenio y declararon a las chinches de cama como un parásito de importancia en salud pública en 2007. El monitoreo es crucial pero no es usado de manera amplia, especialmente porque los dueños de los hogares o habitaciones no desean identificar infestaciones nuevas o recurrentes (17) y porque afecta todos los sitios usuales de manera cada vez más importante, incluyendo centros de salud (373, 374) y centros y unidades militares (375).

La historia de estas infestaciones en Canadá sigue un patrón similar al de los Estados Unidos de América; la diferencia radica en que, en Canadá, el sector público y gubernamental tomó un papel más preponderante que el privado. En este país, una de las primeras ciudades en reportar nuevas infestaciones fue Toronto. Otra diferencia es que la reaparición de este insecto no fue considerada como de importancia en salud pública debido a la no transmisión de patógenos, lo que demoró la consecución de recursos. Otras ciudades tempranamente afectadas fueron Montreal, Winnipeg y Vancouver. A pesar de la disminución en la financiación y los programas de control, en este país, las diferentes estrategias utilizadas muestran la importancia de la educación y el monitoreo continuo, como la reducción de la incidencia de estas infestaciones en Winnipeg (17).

1.9.2.2. Brotos e infestaciones en Asia

El resurgimiento en Asia de *Cimex* spp. tuvo lugar de manera similar a las regiones previamente mencionadas. Este resurgimiento presentó las primeras evidencias a finales del siglo XX. A pesar de ello, no fue sino años más tarde, entre el periodo de 2005-2010, que ciudadanos y residentes comenzaron a mostrar un interés y una preocupación por la presencia creciente de este insecto (17). A pesar de que gran parte de la historia y el momento de aparición de estos insectos no están claros, la información disponible permite determinar que estos insectos fueron importados a Japón a final del Periodo Edo, alrededor de 1860. Estos insectos fueron registrados por primera vez en el puerto de Nagasaki. A pesar de la ausencia de registros fehacientes, se considera que la especie encontrada pertenecía a la especie *C. lectularius*, la cual es la especie más frecuente en el país (17). Durante los siguientes 20 años, el insecto se dispersó por el país, con infestaciones subsecuentes en Osaka, Nagoya, Tokio y otras prefecturas (376). Fue tal la adaptabilidad de este insecto, que a principios de 1900 ya se registraba adicionalmente en Kobe, Yokohama y Niigata (377). Este problema creciente se vio agravado por el número relativamente bajo de empresas de control de plagas disponibles; aún durante 1940 estas empresas utilizaban diferentes estrategias de control entre las que se encontraban el uso del vapor y de polvos insecticidas, específicamente uno que contenía piretrina y rotenona (378). Gracias al uso de medidas de control, entre las que se incluyeron insecticidas como el DDT, para 1970, estos insectos no eran un problema ni molestia. Aun así, esta situación cambio en 2008, momento en el cual el número de registros e infestaciones fueron en aumento y desde 2016 comenzaron a haber registros de *C. hemipterus*, específicamente en la prefectura de Okinawa (379).

Por otro lado, en China, antes de 1949 no hay claridad en los registros que hasta el momento han sido descubiertos (17). En esta zona, el insecto *C. lectularius* es la especie más común y más ampliamente distribuida en el país (17). Por otra parte, *C. hemipterus* se encuentra de manera más común en la provincia de Guangdong así como la zona autónoma de Guangxi Zhuang. Gracias a los diferentes esfuerzos gubernamentales, a la importancia que le dio el gobierno a esta plaga, y a los múltiples programas de control, las infestaciones, que eran muy comunes entre 1950-1970, fueron declinando y eran raras en la década de 1990 (380).

Una situación similar se vivió en el sudeste asiático, la chinche de cama fue una importante plaga particularmente desde 1940 a 1970. A diferencia de China y Japón, la mayoría de infestaciones eran y son producidas por *C. hemipterus*, con tempranos reportes de resistencia y amplia presencia en hospitales y habitaciones de trabajadores (381, 382). La incidencia fue reducida mediante campañas de control, y su incidencia y prevalencia disminuyeron de manera importante, especialmente con el uso del DDT y otros insecticidas basados en dieldrina, diazinon, propoxur, entre otros, los cuales fueron utilizados para disminuir la infestación en esta región (17). La resurgencia tiene sus primeras evidencias a mitad de la década de los 2000, siendo la mayoría de los datos iniciales anecdóticos y en diferentes medios de comunicación (383). En esta región, la mayoría de las nuevas infestaciones son producidas por *C. hemipterus* a excepción de Tailandia, donde las infestaciones son producidas por ambas especies. Este resurgimiento ha sido reportado en varios países de la región (384-386).

El resurgimiento en este continente ocurrió, como en otras partes del mundo, a finales de 1990, con nuevos reportes de cimidicosis por parte de dermatólogos (387, 388). Los siguientes reportes fueron en hoteles de bajo perfil utilizados por mochileros (389), pero después, desde 2007 empezaron a ser un problema para hoteles de categoría superior y un problema serio; por lo menos en Tokyo, desde 2008 las infestaciones se han dado en casas, apartamentos, hospitales, entre otras localizaciones (por ejemplo, psiquiátricos, casas de reposo, cafés, ferris). Uno de los mayores problemas es la falta de reportes debida a la posibilidad de daño a la reputación de las instituciones, especialmente en el sector hotelero. A pesar del subregistro, infestaciones de este tipo afectan el 97% de las prefecturas de Japón (390). En China se ha registrado un aumento de las publicaciones, así como de los reportes del ejército; también, se encontraron dormitorios de los trabajadores, de escuelas y de alquiler, así como en trenes infestados (391), donde la mayor parte de éstas empezaron a ocurrir después de 2009, donde los cuartos de los trabajadores son relativamente comunes (392).

Con excepción de China, pocos países desarrollaron leyes o políticas claras para combatir las chinches de cama. En este aspecto, el gobierno chino designó, de manera adecuada, a las chinches de cama como 1 de las 4 plagas urbanas principales (chinches, roedores, moscas y zancudos), lo que permitió una inyección de recursos y de

estrategias de control más amplias (393). Gracias a esto, las diferentes campañas de desinfestaciones fueron conducidas por entidades gubernamentales de manera exitosa (394).

Se piensa que este resurgimiento se ha debido a una multitud de razones, entre ellas la presencia de refugios y lugares económicos para los indigentes y turistas; este hallazgo fue similar a lo ocurrido en Australia, donde los refugios y resguardos de mochileros eran frecuentemente afectados (17). Otros posibles orígenes son los trenes de pasajeros, los dormitorios de trabajadores, muchos flotantes y en condiciones de hacinamiento (395). Así mismo, el enorme flujo de migrantes económicos legales e ilegales en busca de trabajo y la resistencia a los insecticidas ha contribuido al resurgimiento de estos insectos (384, 396).

1.9.2.3. Brotes e infestaciones en Australia

Aunque relativamente poco hay publicado con respecto a la aparición, expansión y disminución de las infestaciones de *Cimex* en Australia antes y después de los años 50, especialmente en el periodo entre guerras (17, 397), se puede suponer que los colonos ingleses trajeron este insecto al continente (especialmente dado que ningún de estos cimícidos es oriundo de este continente), y que, a pesar de la dificultad para determinar su verdadera extensión, las infestaciones eran relativamente comunes por lo menos hasta la primera mitad del siglo XX (17, 398, 399), afectando barcos, hospitales, entre muchos otros (17, 398, 399). Se puede asumir que estas infestaciones eran raras después de 1947, cuando se reportaba que solo en ciertas condiciones higiénicas podían encontrarse, siendo los últimos lugares problema los campos de inmigración (17). Entre 1950 y los 2000 solo pueden encontrarse 3 registros entre residentes australianos que viajaron a Burma y Medio Oriente en 1963, un registro de *C. lectularius* en Sídney, y una infestación de personal de una aerolínea principal (17, 400). La primera mención de la chinche de cama y su resurgimiento fue en el 2002, con un comentario posiblemente realizado por un médico entomólogo de Cambridge, en el cual se indicó que el resurgimiento se estaba dando desde Nueva York hasta Sídney (401). Uno de los primeros reportes científicos concernientes a estos insectos en este continente emerge del Reino Unido, donde, posiblemente debido al viaje internacional, en una de las cuatro

infestaciones reportadas, llegaron en una maleta de viaje procedentes del continente australiano (367). La primera evidencia local fue el reporte de que el departamento de Entomología Médica del Hospital Westmead había recibido un 250% más de muestras de chinches de cama en el periodo de 2001-2004 comparado con los cuatro años anteriores (16 vs. 138) (402). En la década anterior se habían recibido en ese laboratorio un total de 15 especímenes, posiblemente evidencia temprana del resurgimiento (397). Así mismo, el Servicio de Inspección y Cuarentena Australiano (AQIS) reportó un aumento de intervenciones posterior a 1999; esto mismo fue registrado por otros entes gubernamentales y Empresas de Control de Pestes (397). El primer reporte de *C. hemipterus* fue realizado en 2003, un espécimen capturado de un café en Queensland (403). Desde ese momento, nuevas capturas fueron realizadas y se encontró que hay una delimitación importante entre ambas especies de chinche de cama, al norte del límite entre New South Wales y Queensland se encuentra *C. hemipterus*, y al sur de ésta está *C. lectularius* (397).

1.9.2.4. Brotes e infestaciones en África

En este continente han podido encontrarse las evidencias más tempranas sobre la existencia y parasitismo de las chinches de cama. Habiéndose encontrado especímenes que datan de la época de los faraones (34). A diferencia de otros continentes, no hay evidencia sólida de la disminución de las infestaciones con el uso de los diferentes insecticidas debido a la relativa falta histórica de investigación. Las múltiples infestaciones, en ocasiones severas, son ocasionadas tanto por la chinche de cama común como por la chinche de cama tropical. Ahondando en la problemática de estas infestaciones, hasta el momento no han existido estrategias coordinadas para responder a estas infestaciones o a la resurgencia en este continente (17). A lo largo de la historia, múltiples reportes han evidenciado la alta distribución de estos insectos. Un ejemplo de ello se produjo durante la Primera Guerra Mundial; durante este conflicto la cantidad de estos parásitos era tal que, en los cascos de los soldados, las chinches de cama se agregaban alimentándose sobre el cuero cabelludo de aquellos (17).

Otro aspecto interesante es la presencia de resistencia a los insecticidas descrita de manera temprana a mitad del siglo XX, con características similares a las descritas en

otras partes del mundo durante la misma década (347). Esta resistencia fue reportada tanto para *C. hemipterus* como *C. lectularius* (404); también se encontraron poblaciones resistentes a DDT, dieldrina y piretrina en Kenia (405). El desarrollo de resistencia se registró para diversos organoclorados en Kenia, Mombasa, Libia, Gambia, Suráfrica, Congo, África del Este y Oeste, Egipto y Somalia (350, 405-409). Las infestaciones por este insecto han sido encontradas tanto en zonas rurales como en zonas urbanas, como lo registraron diversos estudios llevados a cabo en las décadas de los 70, 80 y 90 (171, 172, 410, 411), con reinfestaciones comunes y la mayoría procedentes de fuentes locales (412). Así mismo, no existe evidencia de programas unificados, sean regionales o estatales, pero posiblemente la existencia de estos puede haberse perdido en los albores del tiempo. Uno de los pocos programas de los que se tienen conocimiento fue un programa estatal que utilizó el insecticida fenitrothion, pero no se conoce si otros programas fueron implementados en otras partes de este continente (17). Un control indirecto de las infestaciones, así como ha ocurrido en el sudeste asiático y Latinoamérica, se dio debido a los programas contra la malaria y el uso de toldillos, muchos de estos tratados con insecticida, pero el éxito de tales implementaciones no fue uniforme a lo largo del continente (351). Aunque se han realizado algunos estudios de prevalencia, esta prevalencia puede ser subestimada dado que las chinches de cama pueden ser muy difíciles de encontrar (27, 413), requiriendo del uso de trampas y de perros para ayudar a confirmar su presencia (17). Sin embargo, el uso de perros presenta un éxito inconsistente, debido al menos a tres grandes motivos: la localización de las chinches de cama, la temperatura y las corrientes de aire. Esto puede evitarse si se utilizan con cierta periodicidad (19) y siempre usando varios tipos de métodos de vigilancia e inspección.

1.9.2.5. Brotes e infestaciones en la India y Oriente Medio

Otras importantes regiones, dada las características demográficas y de cantidad de población, son la India y el Oriente Medio. La India es una de las regiones donde *C. lectularius* y *C. hemipterus* son endémicos, aunque también pueden encontrarse juntos en regiones de África (414), Australia (403), Taiwán (386), Japón (379), algunos países Europeos (415, 416), los Estados Unidos de América, Colombia (417) y otros países

latinoamericanos. Durante la época colonial inglesa se realizó un gran esfuerzo para determinar su potencial para transmitir enfermedades y su distribución. Paralelamente, dadas las múltiples aproximaciones y programas para control de otros vectores, como son los de la malaria (418), en las cuales se utilizó especialmente el DDT, disminuyó la prevalencia de una gran cantidad de insectos parásitos, incluyendo las chinches de cama. Desafortunadamente, y como en otras partes del mundo, reportes sobre la resistencia a este tipo de insecticidas empezaron a emerger rápidamente (418, 419).

En las últimas décadas, y utilizando evidencia anecdótica, un resurgimiento ha sido argumentado en áreas urbanas desde 2006, pero no existe una iniciativa nacional para generar evidencia de este hecho, y de esa manera poder hacer frente a la resurgencia. En la India, aunque existen ambos tipos de chinche, la especie más común es la tropical, y ha sido reportada en gran parte del país (128, 420, 421). Uno de los aspectos a tener en cuenta es que algunos de estos reportes pueden haber surgido o pueden haber sido secundarios a algunas identificaciones erróneas (17).

Así mismo, dada la prevalencia histórica de este parásito, múltiples estudios han sido realizados evaluando la posibilidad de transmisión de varios patógenos como son *Yersinia pestis*, leishmaniosis o kala-azar y filariasis, pero los resultados han sido no concluyentes o negativos (16, 238, 253). Aun así, desde hace décadas se comprobó que la deficiencia de hierro, la disminución de la vitalidad y privación del sueño, aparición de condiciones de la piel, deterioro de eficiencia y salud general en soldados, es causado por estos insectos (419, 422). De manera interesante, varios reportes indican el uso de estos insectos, por parte de curanderos y otras prácticas alternativas, para el tratamiento de múltiples condiciones de salud, sean parasitosis, infecciones bacterianas o picaduras (17). Aunque ha habido un aumento de las infestaciones según lo reportado por las diferentes empresas de control, pocos estudios sobre la prevalencia e incidencia de estos parásitos se han realizado (17).

Una situación similar ocurre en el Oriente Medio, donde la información en cuanto a la distribución y la verdadera carga en salud es relativamente limitada. En esta región, las infestaciones ha sido reportadas en hoteles, galpones, residencias, apartamentos y oficinas de gobierno (173, 423, 424), con un aumento progresivo en los registros de infestaciones en las últimas décadas obtenida de información registrada y ofrecida por

las diferentes empresas de control de plagas (425). La mayoría de las infestaciones parecen estar correlacionadas con un aumento de viajeros y el uso y la compra de muebles usados (426). Así mismo, el 90% de las empresas de control del Oriente Medio y de África han encontrado este tipo de infestaciones (427, 428), donde estas empresas tienen muchos desafíos a futuro, con aumento de la compra de muebles usados, falta de cooperación, falta de ética por parte de huéspedes y hospedadores, insecticidas no apropiados, y falta de investigación, entre otras (17).

1.10. ECOLOGÍA DE LAS CHINCHES DE CAMA

Uno de los importantes aspectos que deben estudiarse en el ciclo de vida de artrópodos y parásitos es su ecología. En ésta, diferentes aspectos interrelacionados deben tenerse en cuenta para obtener una comprensión básica. Entre estos se encuentran no sólo la morfología y el ciclo de vida, sino también cómo estos se relacionan con el comportamiento, la complejidad de su biología, la forma de alimentación, la búsqueda de alimento, la interacción con el hospedador, de qué depende esta interacción y cómo diferentes factores biológicos e idiosincráticos afectan la supervivencia de los diferentes artrópodos, parásitos y vectores (429, 430). Aspectos esenciales, por ejemplo, incluyen la búsqueda de alimentos, que, en el ciclo de vida de la chinche de cama, significa la consecución de un hospedador regular. Algunos de los factores que permiten esta acción son la detección del dióxido de carbono y del calor emitido por el hospedador (o presa) (16). Cuando la chinche de cama detecta una presa, presenta un comportamiento específico: el primer paso es que cuando se acerca a la presa lo hace con las antenas y el pico extendido (19); cuando estas porciones detectan y hacen contacto con la fuente de alimento, las chinches de cama utilizan las patas delanteras, específicamente y esencialmente las uñas tarsales, para poder penetrar la piel y para anclarse. Posteriormente, el labium, que no penetra dentro del hospedador, se dobla, y permite que el estilete penetre la barrera de la piel. Usando múltiples sondeos, la chinche de cama puede conseguir una mejor penetración y la consecución de un vaso sanguíneo adecuado (22, 431), desde el cual comienzan a ingurgitarse. La cantidad de sangre que

estos insectos consumen depende del estadio: las ninfas consumen alrededor de 3 a 6 veces su peso corporal; por el contrario, los adultos consumen menos, los machos 1,5 veces y las hembras 2 veces su peso corporal (228). La frecuencia de alimentación se puede establecer usando el protocolo publicado por Reinhardt *et al.* (432).

El consumo de sangre, como se mencionó en la sección del ciclo de vida, es necesario para la muda y para la puesta de los huevos, los cuales son ovipositados de manera continua, con lo cual la población comienza a crecer. Aun así, la cantidad de crías que sobreviven, la cantidad de huevos depositados, la supervivencia de los adultos, la viabilidad de los diferentes estadios, y la densidad poblacional dependen de muchos otros factores íntimamente relacionados. Uno de estos factores es la temperatura ambiental, la cual afecta y modula la temperatura del microambiente donde las chinches de cama se resguardan; la diferencia entre estos dos ambientes es de alrededor de 2°C. Por otra parte, factores menos importantes incluyen la cantidad de luz y la humedad (170).

Por otro lado, uno de los aspectos más interesantes del ciclo de vida de la chinche de cama es la cópula que se da mediante inseminación traumática. Esta cópula, que tiene aspectos contraproducentes sobre la hembra, forma parte de una de las estrategias reproductivas englobadas en el término de conflicto sexual. Los dos sexos de una especie tienen estrategias reproductivas con un *fitness* distinto, donde uno de los sexos se beneficia y el otro no (433). Dada la estrategia reproductiva de *Cimex*, y en general de los cimícidos, este tipo de circunstancias es evidente: no sólo la inseminación traumática deja una cicatriz hipo o hiperpigmentada en el lugar de la penetración (16, 30), sino que la cópula, con una tasa óptima de exposición a cópula de las hembras de 5 veces por alimentación, reduce la esperanza de vida de las hembras en un 25%. Por otra parte, los machos, que tienen una tasa de cópula óptima de aproximadamente 20 veces la de las hembras, no presentan una reducción tan extrema de la esperanza de vida. Una de las diferencias es que la cópula tiende a ocurrir cada 4 semanas, dado que las hembras pueden mantener el esperma entre 4 y 6 semanas (216). Dada la disminución de la esperanza de vida, las hembras han desarrollado algunos comportamientos de rechazo para disminuir el acoso sexual de los machos; este comportamiento incluye la postura de rechazo. Con ésta, las hembras tratan de tomar una posición en la cual

flexionan el abdomen hacia el sustrato para prevenir la cópula (138). Aun así, la capacidad de rechazar los machos se ve altamente disminuida si la hembra está ingurgitada (434). Dada esta competitividad en *fitness* de ambos sexos, los machos tienden a copular tanto como sea posible durante las 36 horas después de la alimentación, momento en el que las hembras ingurgitadas presentan menos resistencia. Si las hembras son escasas, los machos comienzan a dispersarse en una mayor proporción y a mayor distancia (30, 435), donde la agregación de machos parece seguir y tener una asociación a la dispersión de las hembras (436).

Es posible que esta estrategia reproductiva obligue en cierta medida a que las poblaciones de *C. lectularius* ocurran en agregaciones no continuas, que crecen hasta que las condiciones no benefician el aumento poblacional de estos insectos, lo que lleva a la dispersión. Las agregaciones están mediadas por la naturaleza timotáctica (mediante contacto) de estos insectos (437) y múltiples factores químicos obtenidos mediante contacto y feromonas de agregación (que también tienen, dentro de sus 10 componentes esenciales, las dos feromonas de alarma, las cuales, después de superar un umbral, en vez de promover la agregación, provocan el comportamiento contrario) (435, 438). En general, estas agregaciones presentan una razón hembra:macho de 1:1, pero pueden tener un sesgo en cuanto al número de hembras, de machos o de estadios inmaduros (170, 171, 228). Esto podría deberse a la posibilidad de que las hembras huyan o se escondan de los machos, dada la forma de cópula, o, en el caso de los diferentes estadios inmaduros, a la producción de feromonas para evitar la cópula indiscriminada del macho (228, 439). Aun así, el número total de insectos en la agregación se correlaciona con el número de hembras (228), aunque la mayoría de infestaciones por *Cimex* contienen cientos de individuos. En ciertas condiciones, y en ciertas especies, la población pueden llegar a ser de miles de individuos (440), donde los adultos pueden llegar a ser 1/3 de la población total (19).

Cuando la población llega a su límite ocurre la dispersión. Ésta puede darse de dos maneras, activa o pasivamente, donde esta última depende de la ayuda del hospedador (436), gracias a que las agregaciones están cerca de donde estos viven. Esta agregación ocurre en sitios donde pueden protegerse de los depredadores, de la desecación, y donde haya mayores probabilidades de cópula (30, 210). Este comportamiento de

agregación parece iniciarse debido a múltiples factores entre los que se encuentran factores físicos y químicos, y pueden iniciarse por feromonas emitidas por machos y ninfas (435, 438, 441) y por mecanorreceptores en las antenas y en otras áreas corporales (16), aspectos importantes también para la supervivencia y la alimentación. Esta actividad de búsqueda aumenta durante el horario nocturno y especialmente durante la primera hora después de detectar dióxido de carbono o el aumento de este. Este comportamiento es mayor en colonias salvajes, donde este aumento de actividad era inversamente proporcional a la antigüedad de captura en campo, cambio que sucedía en prácticamente todos los estadios (442); en otras palabras, la necesidad de búsqueda disminuye cuanto más tiempo dure una colonia capturada (1 semana a 43 años). Por el contrario, entre mayor tiempo de no alimentación, entre mayor tiempo de ayuno, la cantidad de tiempo empleada fuera del refugio aumenta (442). Por estos motivos, para analizar y evaluar la agregación y dispersión, múltiples estudios han sido diseñados, algunos de manera similar, utilizando placas de Petri (15-20mm (443, 444), 90x90mm (445) o 3m (440)), así como tubos plásticos de 20m (446). Con estos se ha podido entrever que la agregación parece seguir cierto patrón no aleatorio y depende de múltiples factores, incluyendo el tamaño de la colonia, la presencia de hospedador, la calidad del refugio, entre otros (440). En estos estudios se ha visto que la dispersión, a pesar de que puede llegar a ser costo efectiva, aumenta la exposición a los predadores, al acoso sexual por parte de los machos, y a la detección por parte del hospedador (30). Estos comportamientos agregativos, y la movilidad limitada y dependiente del hospedador, han generado circunstancias evolutivas especiales. En este aspecto, se han identificado recientemente dos linajes diferentes de *C. lectularius* en Europa (447), uno asociado a humanos y otro asociado a murciélagos; los datos mitocondriales obtenidos en los diferentes estudios indican una divergencia poblacional de hace aproximadamente 245.000 años (447). En la interacción de estos dos linajes no se ha encontrado evidencia inequívoca de flujo contemporáneo de genes, debido sobre todo al alto nivel de endogamia, específicamente las asociadas a hábitat humano (448). Un estudio publicado en 2020, a diferencia de otra evidencia (449), encontró que la copula entre ambos linajes fue exitosa, con huevos fértiles ovipositados y con una generación F1 viable reproductivamente (450); aun así, estos estudios proveen evidencia de especiación

simpátrica temprana de ambos linajes (447, 448). Así mismo, a pesar de que estos dos linajes no pueden discriminar entre refugios de uno u otro linaje (451), presentan diferencias comportamentales adaptativas (al huésped y a los insecticidas) y fisiológicas (mayor fecundidad en el linaje humano), entre otras (452). Esto indica, adicionalmente, que la dieta, y la forma de obtenerla, dependerá en gran parte del hospedador (452). Estas diferencias pueden verse cuanto más separadas estén las especies, por ejemplo, y por el contrario, estos linajes de *Cimex* no son compatibles con otras especies, como *C. pipistrelli* (451). Las razones para que no haya flujo genético entre ambos linajes, humano y de murciélagos, muy posiblemente se deba a las diferencias ecológicas y comportamentales y no por diferencias biológicas o de incompatibilidad (451, 453). En un estudio publicado en 2015, la captura, marcaje y liberación de estos insectos dio evidencia con respecto a este importante elemento (454). Este estudio encontró un amplio movimiento de estos insectos tanto dentro del habitáculo como hacia otros habitáculos con o sin presencia de posible hospedador.

De manera interesante, aun sin un hospedador presente, el número de insectos puede aumentar y mantenerse en miles de individuos (estimado mediante el índice Peterson-Lincoln (454, 455)), donde los diferentes estadios, sean ninfas marcadas, hembras adultas y machos adultos marcados fueron encontrados a los 57, 113 y 134 días después de la ausencia de hospedador. En cuanto a los insectos no marcados, se encontraron ninfas hasta el día 134 y adultos hasta el día 155, momento en que el estudio terminó (454). Esto podría indicar que el marcaje tuvo algún efecto levemente perjudicial sobre la población adulta o que los insectos marcados tenían una edad mayor a los no marcados. Adicionalmente, diferentes estudios han sugerido una alta capacidad de movilidad relativa de estos insectos, en la cual, a pesar de que, por inspección visual se asocian más a las camas y a los muebles, los sitios de captura en algunos de los domicilios infestados, estuvieron alejados de los sitios de reposo (456, 457), donde las chinches de cama pueden desplazarse y alejarse de estos refugios a una velocidad aproximada de un metro por minuto, con mayor movilidad nocturna (458), con la cual, se encontró un movimiento de 9 metros en una semana del sitio de reposo (459), donde las ninfas de primer estadio son las que menos se mueven y las hembras recién alimentadas son las que más lo hacen (436). Aunque se evaluó en *C. lectularius*, estos resultados

parecen ser similares también en *C. hemipterus*, con una movilización importante en todos los estadios (454). De esta manera, la movilidad, la dispersión y la distancia recorrida depende del estadio de desarrollo, del sexo y del estado de alimentación (446). Esta dispersión activa de un sitio infestado a otro se ha implicado como una forma importante de movilidad en estos insectos. Se ha documentado la dispersión desde una sola unidad a más de 60 en un periodo relativamente corto de 25 meses (397). De manera similar, en bloques de apartamentos, las chinches de cama fueron capaces de infestar, desde un solo apartamento, a por lo menos el 45% de 223 en solo 41 meses. Algo interesante es que la mitad de los apartamentos infestados compartían una pared con otro habitáculo infestado (397, 457). Adicionalmente, en diversos estudios se han encontrado y capturado chinches en el pasillo común de apartamentos infestados, lo que sugiere la búsqueda activa de presas. Este concepto es favorecido mediante evidencia generada por estudios moleculares, con poca diversidad genética dentro de la misma infestación; bien sean habitáculos diferentes, pero mayor diversidad entre infestaciones de diferentes edificios, bien sean dentro de la misma ciudad (460-462). Esta dispersión, que puede ocurrir en cualquier dirección (454), es realizada por hembras y machos en una proporción similar; se ha pensado que esto sucede porque las hembras buscan alejarse de la inseminación traumática y los machos salen en busca de hembras no fecundadas (436, 463). Aun así, y con respecto a esta idea, hay evidencia contradictoria, ya que en ciertas condiciones la huida de las hembras parece no ser tan importante o no existir. La dispersión también depende de la composición de la población de chinches en el refugio, donde las hembras pueden escoger uno que no tenga tantos machos (440), del número de refugios o del tamaño de estos, que retrasa el inicio de la dispersión (440), entre otros factores; condición importante, dado que la dispersión podría llegar a presentar un gran coste energético (464).

Esta dispersión sucede desde los diferentes refugios que las chinches de cama utilizan, a diferencia de otras especies de cimícidos, estos son en parches y no presentan o hacen grandes colonias continuas (440), sea cual sea el hospedador o la cantidad de espacio disponible.

Por otra parte, cabe mencionar que los genes que se expresan, por ejemplo en la saliva del *C. lectularius*, pueden ser positivamente seleccionados dependiendo del hospedador

al cual estén asociados (465). Esta variación se ha evidenciado en otras especies (466). Por otro parte, y aunque no se sabe aún muchos de los aspectos de la sexualidad de las chinches de cama, dado que la copula se da mediante inseminación traumática, la transmisión sexual de bacterias es una realidad, aunque su efecto sobre el *fitness* aun es desconocido (467), se ha determinado que la cópula cambia el microbioma en el área genital de las chinches de cama (468). Es así mismo interesante cómo las comunidades del microbioma presentes en las chinches de cama son diferentes y específicas de cada infestación, presentando amplia variación incluso en la misma zona geográfica (469).

Por último, cuando hay infestaciones mixtas, los machos de *C. hemipterus* copulan con las hembras de *C. lectularius*, disminuyendo la longevidad de éstas, por lo que puede haber cierto grado de competencia entre ambas especies y desplazamiento de esta última por la primera (411). En este último aspecto, a pesar del potencial costo energético, las hembras son los individuos más solitarios y con mayor capacidad de dispersión que el resto de estadios o machos (436). Otros factores que parecen asociarse a la dispersión son, por ejemplo: el tamaño de la colonia (440), aunque este no es el único factor (454), donde la alimentación o ausencia de presa es de importancia crucial (211, 454, 470); la presencia o ausencia de refugios adecuados (generalmente a 2-2.5m de la presa); y la calidad de estos (440). Un aspecto interesante y preocupante de estas infestaciones es que en menos del 50% de las infestaciones los pacientes afectados estaban enterados de las infestaciones, siendo los vecinos quienes elevaban la alarma (457). Eso se produce porque las chinches de cama han evolucionado para ser elusivas y crípticas, buscando la cobertura de la noche y los más insospechados nichos para movilizarse, infestando y reinfestando áreas, así como para alimentarse (19).

En cuanto a la otra forma de dispersión, la dispersión pasiva, hay diversas formas, entre las que se incluyen: enseres obtenidos de la calle; muebles usados; como polizones en la maleta de viajes; contacto con poblaciones usualmente afectadas como migrantes o personas privadas de la libertad; cambios de residentes; visitas a otros países; préstamo de implementos infestados, entre los que se incluyen implementos inusuales como una silla de ruedas (19, 457). Este tipo de movilización lleva consigo un aumento importante de la carga en salud y monetaria sobre las poblaciones humanas afectadas, debido a la necesidad de cambio de inmobiliaria, de lavados, insecticidas, contratación de personal

especializado para la atención de la infestación, necesidad de múltiples intervenciones integrales, y de múltiples intentos de búsqueda (457), los cuales pueden ser infructuosos y no controlar las infestaciones.

Así mismo, la presencia de alimento y la fuente de este parecen tener ciertos efectos sobre la actividad reproductiva, especialmente en los machos. En estos se generan diversos cambios en su biología; una mayor cantidad de alimentos produce una mayor generación de esperma, un mayor número de cópulas y durante más tiempo (los machos no alimentados presentan una carga en el *fitness*). Aun así, la cantidad o número de crías viables producidas por cópula no es afectada por la presencia de alimentos (471). De esa manera puede decirse que la cantidad de alimento disponible no afecta la calidad del eyaculado, pero si una tasa mayor de cópula y mayor cantidad de semen producido en los machos lo que mejora el *fitness* de estos (471), recordando que, si el macho o la hembra están muy ingurgitados, el primero no puede montar a la segunda. Así mismo, los machos tienen la capacidad de modular el tamaño de este eyaculado dependiendo de la situación de cópula existente (471). En síntesis, las chinches de cama producen feromonas de alarma, que no solo funcionan como un sistema de defensa contra depredadores, sino también hormonas agregativas y hormonas sexuales (435, 472). Como se mencionó, todos los estadios de las chinches de cama son hematófagas. Éstas permanecen escondidas y resguardadas en refugios donde copulan, ovipositan y mudan, saliendo solamente para buscar la próxima comida. Como se ha mencionado, la cópula es traumática y polígama, en la cual el macho penetra una estructura paragenital especial, para eyacular en la cavidad abdominal y fecundar a la hembra; esta penetración es costosa para la hembra y reduce su expectativa de vida (216, 227). En esta estrategia reproductiva, los machos intentan montar todo individuo ingurgitado que tenga el tamaño adecuado sin importar el sexo (473), pero si el individuo montado es macho o ninfa la cópula no ocurre (474), esto indica la inexistencia de señales de identificación de larga distancia (474), pero si señales feromonas de corta interacción, aunque parece haber diferencias entre especies de cimícidos (475). Al parecer, son las mismas feromonas de alarma y agregación, que pueden ser emitidas por cualquier estadio. La diferencia radica en que, al contrario del momento en que una hembra es montada por un macho, cuando un macho monta otro macho, uno de estos comienza a liberar estas hormonas de alarma

(474). Estas hormonas, producidas por hembras y machos adultos, contienen diversas moléculas, entre ellas la (*E*)-2-hexenal aldehído, producida en mayor cantidad en adultos que en ninfas (476). Las ninfas producen además 4-oxo-(*E*)-2-hexenal y 4-oxo-(*E*)-2-octenal (477, 478), las cuales también señalizan a los machos que es una ninfa y que la cópula no debe realizarse (439, 478). Otras señales importantes para la agregación y búsqueda de presa parecen incluir la humedad (208, 209), la temperatura (208), múltiples feromonas, así como diversas kairomonas (producidas por el hospedador, las cuales pueden ser detectadas a rango corto) (208, 219, 479, 480), movimientos y cambios en las corrientes de aire (170, 211), y los niveles de dióxido de carbono (16). Otras señales importantes, especialmente para los estadios inmaduros y la disminuida viabilidad de las ninfas, especialmente las de primer estadio, incluirían la presencia de adultos ingurgitados, lo que da señal a las ninfas de que es seguro salir a alimentarse, lo que parece haber evolucionado para economizar la energía empleada en conseguir alimento y aumentar la protección de estadios inmaduros (481).

En cuanto a la producción de feromonas de alarma por parte de las hembras, estén o no ingurgitadas, no parecen ser producidas para evitar la cópula con los machos. Aun así, si las glándulas productoras de feromonas son cubiertas, el número de cópulas aumenta. Así mismo, el comportamiento conocido como antenación se modifica. Este comportamiento es crucial e importante para iniciar la cópula, tanto es así, que, si no hay antenación la hembra huye. Otro aspecto que se modifica es que, si las hembras sufrieron copula, éstas están más activas que las hembras que no la sufrieron (228). Así mismo, la conducta de los machos se modifica si existen o no existen hembras, lo cual se debe a que los machos ingurgitados no son capaces de copular, y, por tanto, si hay presencia de hembras, los machos procuran alimentarse después de realizar la cópula (228).

En cuanto a la longevidad de cada individuo, además de las diferencias individuales, depende sobre todo de la temperatura. La temperatura letal dependerá del tiempo en que se mantenga, por ejemplo, una temperatura de 45°C por 15 minutos o una de -18°C por 1 hora, que puede matar todos los insectos de manera experimental, donde los insectos no alimentados son más resistentes y si lo están y sobreviven mueren en la siguiente muda (170). En condiciones usuales, las hembras vírgenes viven más que los

machos (170). Las ninfas pueden sobrevivir sin alimento por cientos de días, aumentando el número de días de supervivencia dependiendo del estadio (170). Si una población de chinches vive en un edificio desocupado, las poblaciones que podrían encontrarse son el quinto estadio ninfal, y machos y hembras adultos vírgenes (170).

El ciclo del *Cimex* es nocturno, con pocos insectos moviéndose durante la parte diurna (170), aunque la acción de dispersión puede presentar un costo energético importante, la acción de búsqueda de alimento y regreso al refugio no parece ser adversa, sin afectación del tamaño, desarrollo o número de huevos depositados (440). Aun así, cuanto más lejos se esté del alimento menos probabilidades de alimentarse se tiene. Sin embargo, el estudio realizado para evaluar estos aspectos tiene sus limitaciones, ya que utilizó un hospedador artificial que es bastante pequeño (440). Las chinches de cama prefieren estar cerca del alimento, pero se agregan de manera parchada y no continua (440), lo que sugiere que agregaciones muy grandes generan más costos que beneficios (185, 482), o, como se ha propuesto, cuando el número de insectos supera un umbral, la producción de feromonas de agregación también es demasiada, convirtiéndose en feromonas de alarma y de dispersión (435).

Con respecto a las agregaciones, no se conoce muy bien si estos insectos tienen fidelidad por el refugio del cual se originan, aunque las evidencias sugieren que es así (440). Dentro de estos estudios se ha encontrado un sesgo importante en la proporción de individuos alimentados, a mayor distancia del hospedador menos individuos ingurgitados, lo que podría indicar competencia entre los diferentes individuos, conveniencia, debido a que los insectos ingurgitados que se mueven menos, y rotación entre diferentes poblaciones, entre otras razones (432, 434). Aunque la explicación de la competencia es plausible, no se ha documentado aún la agresión entre chinches de cama (440).

El número de refugios adecuados dependerá no sólo de las posibilidades disponibles para refugio, sino también del tamaño poblacional y de la interacción entre estos dos factores (440). Las diferencias entre los diferentes estudios en cuanto al conflicto y acoso sexual pueden deberse al tamaño poblacional (440, 463), el tipo de arena utilizada, la cantidad de refugios, el periodo del día (condiciones de análisis, diurna vs nocturna) y el tipo de cepa utilizada, que se ha visto, dependiendo del tiempo de cultivo, afecta la

agregación y la dispersión (440, 463). Tampoco se sabe si hay una fase en el ciclo de vida que se caracteriza por la dispersión como ocurren en *O. vicarius* (184, 189, 483), la dispersión parece darse en individuos no alimentados, lo que sugeriría que los individuos se dispersan en los refugios más alejados (440). Otra explicación podría ser que después de alimentarse los insectos van cambiando de refugio hasta salir al más alejado y dispersarse desde allí; aun así, las hembras que se dispersan no son las más adecuadas en términos del número de crías o el número de huevos ovipositados, lo que no apoya la hipótesis de período de dispersión (440). Aunque los dispersores eran menos alimentados y con menos cópulas, ninguna característica evaluada en el estudio llevado a cabo por Naylor (estado de alimentación, estado de cópula, acoso sexual y tamaño corporal), se asociaba a la dispersión (440). En el refugio, los recién llegados son desplazados a la periferia (440). El costo de la dispersión fue evaluado por un modelo desarrollado por Gandon en 1999 (484), pero este no tuvo en cuenta factores ambientales, comportamentales y del hospedador (440).

Otra parte importante en la biología de la chinche de cama es la correspondiente a los endosimbiontes y el microbioma que estos contienen. Todos los cimícidos almacenan y contienen este tipo de bacterias; los endosimbiontes tienden a agruparse en órganos pareados llamados micetomas (16). Aquí, estas bacterias sobreviven y benefician a su hospedador, pero la presencia de estos también depende de factores ambientales, especialmente la temperatura ambiental (206). Si la temperatura aumenta demasiado, estos endosimbiontes mueren, y la fecundidad de las chinches de cama disminuye. De esa manera, los endosimbiontes son necesarios para tener una fecundidad adecuada (485). De la misma forma, los endosimbiontes son necesarios para la producción de vitamina B. Ésta es una de las pocas y primeras evidencias que indican la evolución de un organismo (en este caso el endosimbionte primario *Wolbachia*) que generalmente involucra una relación facultativa a un organismo con una relación obligada (486). La presencia de esta bacteria, a pesar de su obligatoriedad, es dinámica durante el desarrollo de la chinche de cama, cambiando de manera relativa al estadio de vida, estado intermuda, y estado de alimentación, lo que llevaría a pensar en una coordinación entre el crecimiento y la regresión de *Wolbachia* con la fisiología y endocrinología de la chinche de cama (487). A pesar de que en otros insectos *Wolbachia* induce resistencia

a los virus, este no parece ser el caso en las chinches de cama (488). Además de la *Wolbachia*, existen otros endosimbiontes con función desconocida, los cuales fueron identificados como λ -proteobacterias, que a diferencia de *Wolbachia*, que se encuentra en los micetomas, son encontradas en los pedicelos de las ovariolas y en los túbulos de Malpighi (16, 485, 486). Además, se han identificado también bacterias nuevas relacionadas con *Midichloria mitochondrii* (489). Las cepas de estas bacterias, especialmente *Wolbachia*, pueden identificarse mediante MALDI-TOF (490) o PCR, utilizando los siguientes primers (450), cabe destacar que estas bacterias pueden ser transmitidas de manera transovárica (485),:

- SNP-1: *forward* (3'-CGG TAA TCC TTG GGT GCA AT-5') y *reverse* (3'-TCC AAT AAC GCT ATC TGA AAG TCT-5')
- SNP-4: *forward* (3'-CCC TGT GTA ATG GGA ATT GG-5') y *reverse* (3'-GCA ACT TCT ACC ACG GGA TT-5')
- SNP-12: *forward* (3'-GGG TTA CAG TGG CCA GAA TG-5') y *reverse* (3'-TGC TGA TAA GCC ACG TTT ACC-5')

1.11. ESTUDIO GENÉTICOS Y MOLECULARES EN CHINCHES DE CAMA

La diversidad genética de las poblaciones de chinches de cama de las diferentes regiones del globo parece ser relativamente alta, lo que es incompatible con un solo evento fundador en el resurgimiento (448, 461, 491), si bien intraregionalmente pueden formar clústeres importantes (461, 492, 493), hay diferencias importantes entre diferentes zonas, lo que permitiría ver la importancia de la movilización de las personas en la dispersión de este insecto (492, 494). Aun así, hay eventos de propagación menos diversos (460-462, 495), por lo que puede sugerirse que la diversidad genética depende de la región, modo, prevalencia, incidencia y lugar de infestación (461, 495, 496). Para evaluar esta diversidad, los genes COI (Cytochrome Oxidase I) pueden presentar cierta utilidad (limitada) para diferenciar entre poblaciones (493); otro posible gen que puede usarse es el gen 16S rRNA del mtDNA (491).

Estos genes se encuentran en el genoma mitocondrial. Este genoma, cuya organización esta conservada a través de los phylum animales, presenta alta variabilidad en el orden de los genes en los órdenes de los insectos. Algunos de estos genes, especialmente ITS1 y COI, fueron escogidos desde los primeros instantes de lo que se conoce como el Barcoding genético (497, 498), técnica que se basa en el análisis de secuencias cortas de ADN (400-800 pares de bases generalmente) (499), y que ha servido para la identificación de especímenes juveniles, dañados, o especies crípticas (500), habiéndose propuesto rápidamente para el análisis de especies de importancia médica (501). Estas dos regiones, que pertenecen al ADN mitocondrial, se han utilizado de manera universal como la región estándar para el barcode (502, 503). La razón de esto es que estos genes no tienen intrones y tienen una exposición limitada a la recombinación. Después de la extracción, la amplificación se lleva a cabo con primers universales, diseñados para reconocer las regiones conservadas de estos genes (504). Esto es cierto tanto para micro como para macroparásitos, incluyendo tanto artrópodos insectos como arácnidos (502, 505). Una limitación de esta técnica es la amplificación de pseudogenes mitocondriales que llevan a identificación errónea de muestras desconocidas u organismos muy complejos (503, 506). Por otro lado, el RNA ribosomal 16S de las mitocondrias se ha utilizado para evaluar las relaciones evolutivas entre poblaciones, especies relacionadas de manera cercana, tribus, subfamilias y familias (507-509), en escenarios clínicos, de diversidad y escenarios forenses (510, 511). De manera similar, los árboles que se pueden obtener de estos genes son similares a los obtenidos por otras técnicas. Aún más, al igual que los genes anteriores, este gen es útil para diversos tipos de especímenes incluidos insectos, arácnidos y moluscos (507, 512-516). Aunque esta aproximación es relativamente reciente se ha utilizado extensivamente, especialmente en vectores y parásitos pero no tanto en protistas (502). Atendiendo a las razones expuestas, y después de realizar una revisión de la literatura, dentro los genes posibles, se escogieron dos genes para realizar la amplificación y posterior secuenciamiento: COI y mtDNA rRNA 16S. Estos genes se han utilizado para identificar especies de chinche de cama en diversos artículos, y permiten la identificación de especies y la realización de relaciones filogenéticas. Así mismo, los primers escogidos presentan un procedimiento reproducible y son genes que permiten ver diversidad dentro

de las especies y entre diferentes especies (517-519). Dado que se han utilizado en otros artículos, el uso de estos primers aumentaría la reproducibilidad tanto en la técnica como en los resultados, y permitiría una mejor comparación entre las secuencias encontradas en artículos previos (517, 518), incluyendo artículos en Europa (31, 447, 517), América Latina (358) y Oriente (492, 493).

En el uso de estas técnicas se han encontrado varias situaciones en la literatura. En algunos estudios se ha encontrado que la diversidad genética de las poblaciones de chinches de cama es relativamente alta en ciertas regiones (448, 461, 491), mientras que otras infestaciones pueden formar clústeres importantes (461, 492, 493). Esto significa que estas técnicas moleculares permiten ver de manera superficial la movilización internacional y la dispersión de las chinches de cama (492, 494). De manera importante, pueden ser utilizadas para diferenciar molecularmente las diferentes especies de chinches de cama (460-462, 495); pero esto depende de la región, modo, prevalencia, incidencia y lugar de infestación (461, 495, 496). Aun así, dado que la propagación presenta pocas generaciones entre sí, y puede ser reducida en número de individuos iniciales, es posible que no haya suficiente tiempo para que aparezcan nuevas mutaciones (462), y sugiere evidencias en la cual debe haber mecanismos para la protección contra el insecto y la aparición de mutaciones deletéreas (460, 461), como ha sido encontrado en otras especies invasivas *Harmonia axyridis* (520).

Así mismo, el uso de otros genes y microsatélites pueden ser usados para determinar las relaciones poblacionales (460, 462, 494-496, 521), tanto en poblaciones de chinches de cama, como especies asociadas a otros animales (161). En el estudio realizado por Wan Mohammad *et al.* (494) se han encontrado entre 11 (495) y 23 secuencias de microsatélites que producen secuencias confiables no ambiguas en múltiples poblaciones (494). Para *C. hemipterus* se desarrollaron también múltiples primers de microsatélites (521), de los cuales 20 están basados en dinucleótidos, 17 están basados en trinucleótidos y 11 basados en tetranucleótidos. A pesar de lo anterior, estas técnicas y resultados presentan amplios sesgos y limitaciones debido a la presencia de alta heteroplasmia mitocondrial dentro de las poblaciones e infestaciones de chinches de cama (17)

1.11.1. Estudios cromosómicos en chinches de cama

Como en todos los Heteroptera, los cromosomas de los cimícidos son holocinéticos, es decir, sin centrómeros localizados, con un comportamiento de autosomas y de cromosomas sexuales en meiosis (meiosis invertida) (522, 523). Un aspecto intrigante es la variabilidad en el número de cromosomas en *C. lectularius*, que se encuentra en $2n = 29-47$ (en el linaje humano); se considera que estos cromosomas adicionales provienen de fragmentos del cromosoma X fisionados, dado que el comportamiento meiótico es similar al cromosoma X original (16, 522, 524-527); algo similar sucede con *Paracimex borneensis* y *P. capitatus* con $2n = 36 + X_{2-9}Y$ y $2n = 36 + X_{2-6}Y$, respectivamente (16).

De esa manera, se ha encontrado que, en algunos estudios, el número de cromosomas en *C. lectularius* es variable; algunas de las combinaciones encontradas son, en el macho $2n = 26 + X_1X_2Y$ y $2n = 26 + X_1X_2X_3Y$ (rango $2n = 26 + X_1X_2Y$ a $26 + X_{2-20}Y$) y en la hembra $26 + X_1X_1X_2X_2$, aunque puede haber poblaciones con cromosomas supernumerarios (por ejemplo, cuatro cromosomas X adicionales) (522, 524). Por otra parte, *O. hirundinis* y *C. hemipterus* tienen un número cromosómico básico de $2n = 28 + X_1X_2Y$ en machos y complementario de $2n = 28 + X_1X_1X_2X_2$ en hembras; para *C. pipistrelli* los machos presentan dos variantes en su cariotipo el básico $2n = 28 + X_1X_2Y$ y uno con un cromosoma adicional $2n = 28 + X_1X_2X_3Y$, las hembras, por el contrario, solo mostraron un cariotipo básico $2n = 28 + X_1X_1X_2X_2$ (522).

1.11.2. Neuropeptidoma en las chinches de cama

Así mismo, se han realizado estudios con respecto al neuropeptidoma de la chinche de cama (528). Estos neuropeptidos regulan la alimentación, la diuresis, la digestión, la reproducción y otros elementos del ciclo de vida de la chinche de cama. Por esa razón podrían dar nuevas oportunidades para el control. En el estudio realizado por Predel *et al.* (528) se identificaron 144 neuropeptidos diferentes, provenientes de 29 precursores, y de los cuales 67 posiblemente presenten neuropeptidos maduros bioactivos. Dentro de estos, algunos difieren de manera importante en *C. lectularius* con respecto a las secuencias encontradas en otros insectos. Así mismo, varios de esos neuropeptidos pueden funcionar como hormonas dado que ocurren como señales en masa y tienen inmunorreactividad en estructuras neurohemales (528). Los neuropeptidos encontrados

en este estudio no parecen presentar diferencia entre el linaje asociado a humanos y el linaje asociado a murciélagos (528), a pesar de la diferencias genéticas encontradas entre ellas (447).

Dada la importancia de este tipo de señales, la interrupción de éstas puede llevar a interesantes alternativas de control, una de ellas es utilizar RNAi para *knockear* ciertas enzimas u hormonas; una de éstas es el bloqueo de la vATPasa-A y vATPasa-E, que disminuye de manera importante la supervivencia, la producción y la oviposición (529). Lo mismo que sucede con el gen Brahma de Remodelación de la Cromatina (530), los genes imitación SWI (iswi), la proteína de unión al ADN cromodominio helicasa (chd-1), la helicasa ADN INO80, y la mi-2 (531). En estudios de transcriptómica se ha encontrado que la mayoría de secuencias pueden ser emparejadas con secuencias producidas de proteínas de insecto, eucariotas no-insecto, hongos, bacterias, virus, Archaea y secuencias artificiales (532). Adicionalmente se ha encontrado que algunos de los genes utilizados como referencia pueden presentar amplia variabilidad entre muestras y poblaciones; en un estudio publicado en 2011 se recomiendan genes más estables como la Proteína Ribosomal RPL18 (533).

1.12. ENCUESTAS A EMPRESAS DE CONTROL Y MANEJO INTEGRADO DE PLAGAS

A pesar del éxito inicial en el control de la chinche de cama, desde finales del siglo XX, una resurgencia sincrónica global de ambas especies ha sido documentada (17, 20). Esto, junto a la larga y recíproca relación entre los seres humanos y estas chinches (17), destaca las dificultades y retos en la erradicación de estos insectos (534), tanto así que, algunos expertos, hablan de mantener las poblaciones en niveles aceptables y no de una erradicación completa (19); aun así, de manera individual, para cada uno de los pacientes, no hay un nivel o grado tolerable de infestación (372). En este contexto, muchos de los métodos modernos de control fueron forjados, modificados y diseñados durante los múltiples intentos para mantener esta plaga bajo control(17), control en el

que las Empresas de Control y Manejo de Plagas (ECMPs) siempre han jugado un papel fundamental y básico (535).

Las ECMPs pueden ser agrupadas en privadas y públicas, y pueden diagnosticar una infestación o un problema mediante la detección de los artrópodos u otros animales, signos de la presencia de estos o la presencia de rastros y comenzar con las actividades de control y manejo; así mismo pueden llevar a cabo inspecciones periódicas y regulares (372). Estas empresas, que pueden tener solo uno o dos empleados, pueden llegar a tener cientos de empleados si operan a nivel nacional, y requieren de permisos y certificados especiales para poder operar debido a: la naturaleza de los productos químicos utilizados, la necesidad de ser competentes, y tener los conocimientos necesarios para manejar las plagas (372). Esto es especialmente importante en el control de chinches de cama. Tanto es así que, en el total de actividades de las empresas, las actividades realizadas contra las chinches de cama pueden estar entre el 20-60%, dependiendo de la empresa, es decir, entre 10 y más de 200 intervenciones por año (372). En ese sentido, y dado el número creciente de intervenciones, es recomendable, así como se ha hecho en otros países, desarrollar estrategias para mejorar la vigilancia y el control. Para esto puede usarse como base el programa australiano basado en 4 pilares fundamentales: el **Reconocimiento** del problema para cuantificar el impacto y la carga de las infestaciones; el **Desarrollo de Buenas Prácticas** como una guía en la erradicación de la chinche de cama; la **Educación** enfocada en entrenar todos los grupos involucrados en el manejo de esta plaga; y la **Investigación** de métodos de prevención y control. Por ello, realizar encuestas a las ECMPs es importante, no sólo para entender y tener una línea de base con respecto a los conocimientos de las personas que trabajan en estas empresas, sino especialmente para identificar las fortalezas presentes en las aproximaciones y también las oportunidades de mejora, las debilidades presentes, y las potenciales amenazas, como la resistencia a los insecticidas, que pueden alterar las labores de las ECMPs (397).

1.13. RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS EN LAS CHINCHES DE CAMA

Con respecto a esa potencial amenaza, la **resistencia a los insecticidas** se ha definido como cambios heredables en la sensibilidad de una población de insectos, que se refleja en los fallos repetidos de un producto para alcanzar el nivel de control cuando se usa de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Estos cambios son variados y pueden presentarse como alteraciones en el comportamiento, disminución en la capacidad de penetración del insecticida con engrosamiento o remodelación cuticular, aumento en la actividad de enzimas de detoxificación, mutaciones genéticas en los genes que codifican receptores para neurotransmisores, baja sensibilidad del sitio blanco, resistencia mediada por simbiosis, entre otras posibilidades (536).

Esta característica no debe ser confundida con el concepto de **tolerancia a los insecticidas**. Esta tolerancia, no es debida a cambios genéticos producidos por la presión selectiva sino una habilidad natural para soportar el producto (537).

Estas resistencias a insecticidas, y posiblemente los cambios genéticos asociados, se produjeron tempranamente durante los intentos de control, tanto a los organoclorados como a los piretroides (538). Éstas pueden ser vigiladas mediante inmunoensayos y secuenciación cuantitativa (539). Estas resistencias dependen de una gran variedad de factores entre los que se encuentran la *knock-down resistance (kdr)*, lo que resulta en mutaciones no sinónimas en la subunidad α del gen que codifica para el canal de sodio activado por voltaje (VGSC) denominado *Clvssc* (540). Se han identificado las mutaciones V419L, L925I y I936F; estas mutaciones (especialmente L925I) son comunes en el linaje humano de *C. lectularius*, pero no en el linaje murciélago.

Estas mutaciones, que estaban siendo reportadas en pocas regiones del mundo, están ahora siendo reportadas en varios países europeos (Austria, Bulgaria, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Italia, Holanda, Noruega, Polonia, Eslovaquia, Suecia, Suiza) y asiáticos (Corea) (541-544), las cuales pueden ser altamente prevalentes en las diferentes zonas (40, 542, 543). Esta alta prevalencia de resistencia dificultaría enormemente las tareas de control.

Otras resistencias han sido reportadas, por ejemplo a piretroides y carbamatos (545), y a deltametrina y λ -cyalotrina (546). Recientemente (2020), se han identificado

poblaciones de *C. hemipterus* con mutaciones asociadas a *kdr* que potencialmente dan resistencia a organoclorados, piretroides y piretrinas, resistencia que puede durar años. habiéndose asociado mutaciones *kdr* (Y/L995H, V1010L, I1011F, L1014F, V1016E, L1017F/S) y mutaciones no-*kdr* (A1007S) (349, 547). Que pueden presentar una alta fijación y prevalencia, incluso en mutaciones dobles (M918I + L1014F) (548). Adicionalmente, la presencia de esta resistencia también puede verse acompañada de un cutícula más gruesa y un mayor tamaño que dificulta la entrada del insecticida y también se asocia a la resistencia a los insecticidas (549-551), lo que significa que estos dos factores deben tenerse en cuenta en los estudios de campo que analicen la susceptibilidad a insecticidas. Un aspecto curioso es que la mayoría de genes de resistencia se expresan de manera importante en la capa epidérmica del integumento (551). Muchas de las poblaciones presentan altos niveles de citocromo P450 (532), el cual da la habilidad de metabolizar las diferentes sustancias de los insecticidas (552); la interferencia genética mediante iRNA, o el uso de sinergistas, reduce la resistencia a los insecticidas (553, 554).

Dentro de los primeros productos que mostraron resistencia se encontraron los piretroides. Estos productos, como se mencionó en el apartado de resurgencia, fueron de los primeros usados para el control de la chinche de cama, incluyendo los extractos obtenidos de flores pyrethrum (555). Los extractos obtenidos de estas plantas se comercializaron de manera relativamente temprana en los 1800s bajo diversos nombres y con variable eficacia (556). La resistencia a estos productos, como deltametrina y lambda-cialotrina, han sido reportadas (353, 557). Esta resistencia ha sido reportada en varias partes de mundo, incluido Reino Unido (558, 559), Australia (560), África (351), Sri Lanka (561), y los Estados Unidos de América (353, 557, 562). Además de resistencia a los piretroides, también se ha reportado resistencia a los neonicotinoides (563, 564). Estos productos (especialmente los piretroides) dejaron de ser tan comunes después del desarrollo y advenimiento del DDT y otros insecticidas organoclorados. Estos productos, junto con medidas sociales y de salud pública, fueron la principal razón por la cual las chinches de cama dejaron de ser comunes (361). Dentro de esos productos, el DDT fue importante debido a su efectividad, la larga duración de su efecto, bajo coste, fácil consecución y uso, y, en el momento, estaba fácilmente disponible para toda la población,

sin necesidad de especialistas (365, 565, 566). Fue tal el éxito de estas medidas que toda una generación de entomólogos, propietarios, y personal de control de plagas, dejó de observar estos insectos (27, 567). Sin embargo, las poblaciones estables parecen haber continuado en el Próximo y Medio Oriente, Asia, África, América central y del Sur y partes de Europa (27).

Aun así, y como ya fue mencionado, la aparición de resistencia parece haber surgido de manera muy temprana en varias partes de mundo, y de manera rápida y consecutiva. La resistencia al DDT en las chinches de cama (tanto la común como la tropical) y en otros artrópodos, se reportó en los Estados Unidos de América poco tiempo después de la introducción de este químico (347, 352). Posteriormente, en otros artrópodos, así como en chinches de cama, múltiples reportes han sido realizados alrededor del mundo, en países tan diversos como Grecia (568-570), Colombia (571), el Congo (572), Israel (573-575), Zanzíbar (404), Líbano (576), la Guyana (577), Irán (578), Japón, Corea (352), Taiwán (579), la India (580), Singapur (348, 350, 361), Hong Kong, Gambia, Tanzania, Somalia (348, 350), Sri-Lanka (547, 561), entre otros (384, 581). En otras palabras, en un rango relativamente corto de tiempo, la resistencia a insecticidas se convirtió en un problema global (536, 575, 581-583).

El origen preciso de las poblaciones de chinches de cama con resistencia es desconocido, siendo una de las múltiples teorías que la reducción de las poblaciones de chinches asociadas a poblaciones humanas permitió que poblaciones asociadas a la cría de aves, poblaciones altamente resistentes (25), ocuparan este nicho (584), encontrándose haplotipos compartidos entre las poblaciones de estas granjas y las humanas (491), que varían dependiendo de la región, siendo descritos varios haplotipos alrededor del mundo (27). Estos haplotipos confieren una menor o mayor capacidad de resistencia (554), presentando alteración del *fitness* con algunas poblaciones con una mayor supervivencia entre estadios y un desarrollo más rápido, aunque con una resistencia menor a la hambruna (214, 585). Por el contrario, en otras cepas, el desarrollo de resistencia se ha asociado con un menor período de oviposición y una tasa de vida reproductiva menor (586). Tanto es así que, después de eliminar el estímulo, en ciertas colonias y comunidades revierten a un estado de menor susceptibilidad (551).

Dada la siempre creciente resistencia, en las últimas décadas, nuevos productos químicos han sido lanzados para intentar hacer frente a estas nuevas variantes resistentes, incluyéndose los neonicotinoides y los pirroles. En cuanto a los neonicotinoides, de manera relativamente reciente, se han encontrado poblaciones con niveles moderados y altos de tolerancia y resistencia a este tipo de productos (564). Por otro lado, los pirroles, que inhiben la cadena de transporte de electrones mitocondrial, parecen ser relativamente efectivos contra las chinches de cama (587), aunque ya se han reportado fallos en el control tanto en el laboratorio como en el campo (18, 588). Otros insecticidas con reportes de resistencia incluyen compuestos clorinados de hidrocarbón, organofosfatos y carbamatos; insecticidas prohibidos para uso interno excepto en algunos países de Asia, África y Latinoamérica (536, 589).

1.13.1. Mecanismos de resistencia en las chinches de cama

Los mecanismos de resistencia incluyen el engrosamiento de la cutícula (550), un aumento de la detoxificación mediante citocromo P450, transferasas o esterasas de glutatión o una sensibilidad disminuida de los canales de compuerta activados por sodio (590), blanco principal de los piretroides y del DDT (27), entre muchos otros.

Una gran cantidad de estos cambios pueden presentarse en la misma población, actuando en sinergia, lo que dificulta la implementación de alternativas de control (554). Estos cambios, que tienen su base en mutaciones genéticas, y posiblemente epigenéticas, están ampliamente distribuidos en las diferentes poblaciones de chinches de cama (543). Por otro lado, como se ha visto en otros insectos, pueden haber modificaciones en el comportamiento que disminuyen la exposición a las medidas de control, como es el caso de algunos mosquitos (591). De esa manera puede decirse que existen dos grandes tipos de resistencia, la comportamental y la fisiológica.

En cuanto a la presencia de resistencia comportamental, concepto que puede ser relativamente controversial (592), ésta existe y puede coexistir con los diferentes tipos de resistencia fisiológica. Puede ser dividida en comportamientos dependientes de estímulos (repelencia e irritabilidad, por ejemplo en *Blattella germanica* a la glucosa (593), o alteración subletal de la función sensorial, del sistema nervioso central o del sistema hormonal (594)) y comportamientos independientes de estímulos (exofilia, por ejemplo

el cambio de comportamiento en *Anopheles gambiae* (595) y otros vectores (596)). Aunque no ha sido probado en las chinches de cama, hay evidencia de comportamientos evitativos para algunos tipos de insecticidas y polvos desecantes (597, 598), especialmente si la aplicación es pesada (599), pero esto no es cierto para otros tipos de insecticida (546). Adicionalmente, el comportamiento usual de las chinches de cama, al esconderse en grietas y hendiduras, disminuye la exposición a los insecticidas (589). En cuanto a los mecanismos fisiológicos en los diferentes insectos, esto incluyen cambios en la actividad de enzimas (transferasa S de glutatión, alteración de los receptores de acetilcolina y de la acetilcolinesterasa, receptores GABA no sensibles), resistencia mediada por simbiosis (589), entre otros, como la capacidad de eliminar de manera acelerada (excretar) los insecticidas (600). Los mecanismos que han sido comprobados en las chinches de cama incluyen: engrosamiento cuticular; cambios en la susceptibilidad mediada por simbiosis; resistencia metabólica mediante P450; esterasas; transportadores ABC; cambios en la acetilcolinesterasa e insensibilidad de sitio blanco con cambios en el gen *kdr* (589, 601). El engrosamiento cuticular, aunque presente en las chinches de cama, es aún poco entendido; se ha determinado la presencia de casi 50 genes que codifican para proteínas cuticulares sobre regulados en especímenes resistentes (532, 533, 549), y se ha inferido que estos pueden reducir la penetración de estos insecticidas (602). Esta reducción en la penetración permitiría que las enzimas de detoxificación fueran más eficientes (una mayor concentración de enzimas vs una menor de insecticida), junto con una posible excreción aumentada de los insecticidas. Esta característica, que se correlaciona con el tiempo de derribo (“*knockdown*”) (550), se ha reportado en varias familias de insectos y es crítica para la resistencia a insecticidas (603-605), incluyendo la chinche de cama tropical y la común (550, 602, 606).

1.13.1.1. Resistencia metabólica y fisiológica en las chinches de cama

Sistema citocromo P450

Dentro de las enzimas de detoxificación, uno de los grupos de enzimas que juegan un papel importante en la resistencia a insecticidas de múltiples especies de insectos y otras plagas son aquellas que pertenecen al sistema Citocromo P450. Estas enzimas, con el

grupo Heme, fueron descubiertas en 1954 por Klingerberg, y juegan un papel importante en el metabolismo de hormonas, medicamentos y tóxicos (607). Son enzimas que se encuentran en todos los organismos vivos (608) y juegan un papel importante en la detoxificación de tóxicos, incluidos los insecticidas (553, 609, 610). En insectos, dos posibles vías se han propuesto para la sobre regulación de este sistema (611), la primera es una sobreexpresión transcripcional constitutiva y la segunda una expresión transcripcional inducida.

En las chinches de cama, la primera vía, demostrada en chinches resistentes, es la actividad de P450, que está potenciada comparada con la actividad en chinches susceptibles (585). En ese aspecto, en cepas resistentes, por lo menos 8 genes del sistema P450 están sobre expresados (532, 549, 551). El papel que juega este sistema ha sido confirmado mediante el uso de sinergistas como el piperonil butóxido, que inhibe las enzimas de este sistema; con ello, los niveles de resistencia de las cepas resistentes de la chinche de cama común disminuían de manera importante (554). Este hecho también se ha reportado para *C. hemipterus* (612, 613). La segunda vía no ha sido reportada en chinches de cama, pero si en otros insectos (614, 615). En algunos insectos se ha encontrado resistencia cruzada a neonicotinoides y piretroides debido a este sistema (616, 617).

Sistema de esterasas

Otro sistema importante en la detoxificación de insecticidas son las esterasas. Estas enzimas han sido asociadas como responsables de conferir resistencia a los carbamatos y organofosforados en múltiples especies (618-622). Los mecanismos propuestos son dos: un aumento del nivel de expresión genética (hay una sobreproducción de esterasas no específicas o carboxilasas); y un aumento del desempeño debido a mutaciones en la secuencia genética (por ejemplo, por mutaciones o substituciones puntuales en genes estructurales) (590, 621).

El primero de estos mecanismos ha sido reportado en numerosas familias y especies de insectos (621, 623) , incluyendo *C. hemipterus* y *C. lectularius* (551, 561, 564, 585). En estos últimos, de acuerdo a lo encontrado en ensayos bioquímicos, hay un aumento de la actividad de las esterasas generales en cepas resistentes (585); varios genes han sido

encontrados sobre expresados en cepas resistentes (CE2959 y CE21331) (551, 585). Así mismo, estudios con sinergistas que inhiben estas esterasas han contribuido a establecer su importancia en la resistencia (624). Por otro lado, la presencia de un aumento del metabolismo de las esterasas debido a mutaciones puntuales o substituciones tiene pocos reportes alrededor del mundo (590, 625, 626) y no se ha reportado en chinches de cama (589).

Sistema de las transferasas S de glutatión

Las transferasas S de glutatión se han asociado a la resistencia a organofosforados, hidrocarburos clorinados, y piretroides a través de la catálisis para conjugar componentes electrofílicos por el glutatión reducido o mediante una reacción de dehidroclorinación usando el glutatión reducido como cofactor (590, 627, 628). En ese sentido, las transferasas S de glutatión están involucradas en la detoxificación a través de uniones xenobióticas, transporte intracelular de compuestos lipofílicos endógenos o secuestro (590). Resistencia al DDT y piretroides se han asociado a altos niveles de este tipo de transferasas (561) y varios genes (incluidos *gsts1*) en las chinches de cama (549, 585). Pero más estudios, incluidos expresión transgénica y de metabolismo, son necesarios para confirmar esta característica (589).

Transportadores ABC

Los transportadores *cassette* que unen ATP (transportadores ABC) son una familia de transportadores que translocan una gran cantidad de substratos a través de la membrana, importándolos o exportándolos (629). Esta función variará dependiendo de las necesidades de nutrición o detoxificación celular (toxinas, drogas) o intercambio lipídico (630). Estos transportadores han sido asociados a resistencia contra importantes clases de insecticidas, aunque no están directamente relacionados con la detoxificación de los compuestos (629). En chinches de cama estos transportadores juegan un papel importante en la resistencia metabólica (549, 551).

1.13.1.2. Insensibilidad en sitio blanco (mutaciones)

Otro de los mecanismos de resistencia es la insensibilidad de sitio blanco. En ésta, el insecticida, generalmente, actúa sobre sitios blanco específicos asociados al sistema nervioso (631). Estos sitios blancos presentan modificaciones en los insectos resistentes, como: knockdown resistance (tipo *kdr*), que está asociado a resistencia a piretroides y DDT; AChEs alterados, que generan resistencia a los organofosforados y carbamatos; receptores GABA alterados (mutaciones *rdl*), que generan resistencia a ciclodienos y fenilpirazoles; y nAChRs alterados que confieren resistencia a neonicotinoides (632, 633).

Mutaciones en gen *kdr* (Voltage Gated Sodium Channel)

Uno de los cambios más ampliamente estudiados son alteraciones de los canales VGS (Voltage Gated Sodium Channels); estos canales son esenciales para la transmisión de impulsos nerviosos (634). Los insectos que presentan este tipo de resistencia tienen alteraciones en estos canales para reducir la sensibilidad a los insecticidas (éstas se conocen como mutaciones *kdr*) (634, 635); estas mutaciones son un rasgo recesivo que confiere resistencia cruzada a los piretroides y organofosforados (636, 637).

Este tipo de mutaciones han sido encontradas en chinches de cama, siendo uno de los mecanismos de resistencia más importantes (349, 543, 544, 547, 581); tanto es así, que estas mutaciones se han encontrado ampliamente distribuidas (351, 539, 540, 543, 551, 575, 581, 638). De manera interesante, hay diferencias entre las regiones y mutaciones encontradas entre *C. hemipterus* y *C. lectularius* (351, 384). Estas mutaciones también pueden encontrarse en otros insectos, incluyendo vectores anofelinos de malaria (639, 640) y otros artrópodos (641), como ácaros (642). En *C. lectularius* se han reportado las siguientes mutaciones asociadas a resistencia: V419L en el Interlinker I-II y L925I y I936F en el Interlinker II-III (589). Para *C. hemipterus* se han reportado las siguientes: A468T en el Interlinker I-II y en el Interlinker II-III se han reportado las siguientes L899V, M918I, L1014F, D953G, Y/L995H, V1010L, I1011F, V1016E Y L1017F/S (547, 581, 643, 644). Con estas mutaciones se ha propuesto la existencia de cuatro haplotipos de resistencia molecular para *C. lectularius*: haplotipo A (sin mutaciones V419L o L925I), haplotipo B (sólo L925I), haplotipo C (ambas mutaciones V419L y L925I) y haplotipo D (sólo V419L) (589).

Cambios en la acetilcolinesterasa

Mutaciones y cambios en la acetilcolinesterasa son otro de los mecanismos reportados en insectos (645, 646). Esta disminución en la sensibilidad de la acetilcolinesterasa esta mediada por mutaciones puntuales en el gen *Ace* (645, 647, 648). Las mutaciones encontradas pueden llegar a conferir resistencia cruzada a organofosforados y carbamatos (645, 649). Recientemente se caracterizaron tres acetilcolinesterasas (650), una de las cuales parece ser el blanco más relevante (*ClAChE1*) (651). En ese sentido, una disminución en la sensibilidad de las chinches de cama a insecticidas, que tienen como blanco este sistema fisiológico, ha sido reportado (650), especialmente en poblaciones resistentes a organofosforados y carbamatos (561). En los últimos, se identificó una mutación en la acetilcolinesterasa en ambas especies de chinches con la substitucion F348Y (652). Aun así, nuevos estudios deben realizarse para determinar si existen otros cambios en la acetilcolinesterasa, en los receptores de acetilcolina o alguna otra región.

Cambios en los receptores de acetilcolina

El otro posible medio son cambios en los receptores de acetilcolina, específicamente el receptor nicotínico de acetilcolina. Los insecticidas que tienen como blanco este receptor, son conocidos como neonicotinoides y son usados para controlar una gran cantidad de plagas, especialmente en plantas (653-655). Resistencia a estos insecticidas se ha reportado secundario a detoxificación metabólica y mutaciones del sitio blanco (616, 656). Ejemplos de mutaciones se han reportado en áfidos (657, 658), saltamontes (659) y otros insectos (660, 661). La resistencia metabólica ha sido registrada en la chinche de cama común (564).

Cambios en los receptores GABA

En cuanto a los receptores GABA, se han encontrado cepas resistentes de *Drosophila melanogaster* y anofelinos (662-665) a ciclodienos y fenilpirazoles causadas por mutaciones puntuales (662-665). Se ha identificado resistencia a la dieldrina en ambos tipos de chinches, *C. hemipterus* y *C. lectularius* (405), y una de las posibles mutaciones asociadas (666).

1.14. PREVENCIÓN Y CONTROL

De mano de la resurgencia física de las chinches de cama, el sentimiento de no satisfacción con las medidas de control y manejo ha aumentado también. En ese sentido, y de manera algo irónica dada la amplia historia e íntima relación que los seres humanos han tenido con las chinches de cama, la dificultad para encontrarlos, controlarlos y conseguir su infestación es cada vez mayor (19).

Por ese motivo, es que es importante destacar que, los seres humanos, han tenido que utilizar y desarrollar una gran cantidad de acciones para disminuir la infestación y ectoparasitismo, mientras que las chinches han desarrollado estrategias para evitar y resistir esas acciones (19), habiendo significado que el control, la eliminación y la erradicación, como ha sucedido con otros artrópodos, son extremadamente complicados de llevar a cabo (19).

El primer libro publicado para el tratamiento de estos insectos fue escrito y publicado por Southall en el siglo XVIII (535). Este libro y otros similares sentaron las bases para dar origen a muchos de los métodos modernos de manejo y control; encuentran su origen en los primeros exterminadores europeos, y gracias a ellos los conceptos de vigilancia, prevención, uso de la limpieza, cambios frecuentes del material de colchones y el saneamiento ambiental se convirtieron en pilares fundamentales. Las camas modernas, la facilidad de desensamble, la moda y los materiales usados han sido forjadas y modificadas por esta plaga (17). Adicionalmente, recetas y remedios fueron desarrollados junto con estas medidas durante siglos, muchos de las cuales presentaban fórmulas secretas; uno de estos remedios, conocido como Nonpareil liquor, posiblemente fue desarrollado y derivado a partir de *Cuassia*, un árbol tropical con propiedades insecticidas (35). Otros remedios, más extremos, incluían el goteo de gato rostizado o hervir ciertos tipos de plantas venenosas (como *Artemisia* y *Helleborus*) con una cantidad adecuada de orina o llenar las grietas de la madera de la cama con pólvora y prenderle fuego (17, 19, 667); el queroseno y antorchas de plomero (usada antes del tratamiento con queroseno) fueron también usados. También se comenzó a hacer uso de polvos derivados del *Chrysanthemum*, tratamiento que era, en general, inefectivo (19).

Esto significa que, a mediados de 1800 y hoy en día, el mejor método de tratamiento y prevención era la higiene, la limpieza y la vigilancia continua (17). De esa manera se dieron los protocolos de desinfestación, los cuales eran rígidos y fueron evolucionando con el paso de los años. Una de estas evoluciones se dio en el siglo XX; en este siglo se desarrollaron estaciones de limpieza que desinsectaban, desinfestaban y desinfectaban con vapor, junto con fumigación con cianuro de hidrógeno (668). Afortunada y desafortunadamente, uno de los avances alcanzados en esta época fue la aparición del DDT; este insecticida marco el inicio de la desaparición no sólo de la chinche de cama en amplias regiones sino también de multitud de medidas comunitarias (17).

Con respecto a este tipo de sustancias, los insecticidas usados para el control de la chinche de cama tienen una larga e interesante historia. Todas las maneras de preparación han sido utilizadas, siendo utilizadas preparaciones gaseosas, líquidas y en polvo. También remedios a base de arsénico y mercurio eran usados, y se mezclaban con agua, alcohol, o espíritus de turpentina. También se utilizaron gasolina o queroseno con las subsecuentes consecuencias inflamables (17). A mediados de 1800s comenzó a utilizarse un derivado del *Chrysanthemum*, el pyrethrum, el cual era mucho más seguro que las medidas utilizadas anteriormente; si el pyrethrum escaseaba, como sucedía en tiempos de guerra, se podían utilizar otras sustancias tales como la rotenona o la naftalina. Así mismo, se podía utilizar la quema de sulfuro, aunque podía provocar incendios, era corrosivo, oloroso y requería de grandes preparaciones para sellar las habitaciones, si bien, era relativamente simple y económico (360, 669). Posteriormente se utilizó el ácido hidrociánico o cianuro, sustancia que, justo como las fumigaciones modernas, requerían de la evacuación de todo el edificio, y se requería especial cuidado después de la fumigación procurando una ventilación adecuada (365). Un hito crucial fue el descubrimiento del DDT en 1874, con el subsecuente descubrimiento de sus propiedades insecticidas en 1939. Gracias a esto se propició la nueva era en el manejo de plagas y vectores. Rápidamente, unos 6 años más tarde, comenzó el uso civil y comercial de este organofosforado. La mayor ventaja y desventaja de este químico es su larga duración, donde las superficies fumigadas no requerían de una nueva dosis, incluso años después (365). La aplicación podía realizarse de maneras distintas, todas igual de efectivas: las preparaciones podían realizarse como un spray oleoso 5% que se

mezclaba con kerosene desodorizado o bien podía utilizarse 10% en polvo, lo que era suficiente para matar todas las chinches de una habitación. La efectividad era tal que una sola aplicación llegaba a tener un resultado adecuado (17, 670). Esto contrasta con lo que sucede con otras sustancias e incluso lo que sucede en el momento, ya que se requieren de múltiples fumigaciones y múltiples estrategias para poder eliminar una infestación. El uso civil fue tan exitoso que, junto a mejoras en la higiene, saneamiento y habitabilidad de las casas, mostró una disminución importante en las infestaciones antes de la introducción del DDT, permitió, en cinco-siete años erradicar prácticamente las poblaciones de insectos en países desarrollados (17, 364). Otra medida que puede utilizarse es el uso de herramientas de temperatura, calentando las habitaciones a cierta temperatura desecando y matando los insectos o bajar la temperatura impidiendo su multiplicación (671, 672), aunque los métodos térmicos basados en calor parecen estar siendo cada vez menos utilizados a nivel comercial. En tiempos recientes, el uso de desecantes como tierra de diatomeas y aerogeles de sílica, o una combinación de ambos, ha probado ser una buena alternativa (19); ello se debe especialmente a que este tipo de sustancias, al igual que los insecticidas botánicos, son transmitidos horizontalmente entre las chinches de cama de una misma colonia, llegando a aquellos lugares difíciles de alcanzar (673) y conservando su poder insecticida.

Aun así, las medidas para prevenir las infestaciones por cimícidos deben comenzar con el saneamiento ambiental del hogar. Remover acumulaciones de papel y madera remueve los lugares de resguardo y ocultamiento de los insectos (22). Sin embargo, una vez la infestación ocurre, eliminar los cimícidos requiere una aproximación con múltiples estrategias (química y no química) que incluye: insecticidas residuales, inspección, saneamiento y limpieza, y destrucción de ropa y de muebles infestados. Estas medidas incluyen la inspección visual y mediante perros detectores, monitoreo con trampas de pata de cama o de CO₂, aspirado, vaporización y aislamiento de material infestado, y controles químicos o con desecantes como la tierra de diatomea (19). Otros métodos incluyen dispositivos térmicos y fumigación con dióxido de carbono. El control biológico, el cual difícilmente es efectivo, incluye a *Reduvius personatus*, otros hemípteros cazadores, ácaros cazadores, hormigas, pseudoescorpiones y arañas (19, 22).

Adicionalmente, se han desarrollado múltiples diseños y construcciones para disminuir y prevenir las infestaciones, el uso de paja fácilmente intercambiable e incinerable, el posterior uso de algodón que permitía hervirlo, la desaparición de las camas con diseños altamente ornamentados, el reemplazo de la madera por metales como el hierro, más fácil de inspeccionar y tratar, eliminación de papeles tapiz, y uso de pisos en cemento, entre otros. Los diseños actuales de confort y relajación indican cuanto tiempo ha pasado desde que las chinches de cama fueron un problema más cercano (17).

De esa manera, en tiempos modernos una aproximación de múltiples fases y estrategias debe ser utilizada para el control de una posible infestación. Estos incluyen actividades realizadas por el paciente y actividades realizadas por las Empresas de Control y Manejo Integrado de Plagas. Estas son:

1. Remoción mecánica
 - a. Toalla húmeda
 - b. Aspirado con vapor
 - c. Aspirado (con cuidado de revisar la aspiradora dado que puede quedar infestada)
 - d. Vaporeta de mano (o plancha)
2. Eliminar acumulo de cosas, incluidos papeles y cartón
3. Protectores de cama o muebles a prueba de escapes y de picaduras
4. Lavado de ropa y ropa de cama con ciclo de secado con calor
5. Eliminar muebles infestados, si bien quemarlos, generalmente, no es necesario
6. Retirar acumulo de elementos de la habitación y de debajo de las camas
7. Vigilancia e inspecciones constantes
8. Planes para mover o moverse del sitio infestado, evitando la propagación de las chinches del lugar
9. Tratar sitios adyacentes
10. Enseñar y aprender la ecología y biología de las chinches de cama
11. Enseñar y aprender las limitaciones del tratamiento
12. Enseñar y aprender los tipos de acciones necesarias para el tratamiento
13. Tomar acciones adicionales como reparaciones y acciones correctivas
14. Dar información de seguridad con respecto a la familia, niños y mascotas

15. Saber y enseñar las acciones de control, inspección y monitoreo de las acciones de eliminación y control
16. Hacer uso de múltiples medidas de control de manera sistemática y en algunos casos rotativa
17. Tener un programa adecuado de seguimiento
18. Explicitar y saber que las chinches de cama pueden reinfestar el habitáculo
19. Hacer un registro de las acciones tomadas por la Empresa de Control y Manejo Integrado de Plagas, así como de los pacientes afectados
20. Usar diseños de habitaciones y muebles que sirvan contra las chinches de cama, eliminando la mayor cantidad de fisuras, grietas o lugares donde las chinches puedan esconderse.
21. Al viajar, tener precauciones; revisar los colchones y las sábanas antes de desempacar, y si no se desempaca mantener todo en bolsas plásticas para evitar la colonización
22. No traer nada de la calle; no comprar muebles de segunda mano sin saber el origen o su estado de desinfestación; si esto no es posible se pueden realizar actividades de desinfestación
23. El uso de reguladores del crecimiento de los insectos es controversial (674), aunque parece no tener efectividad contra la muda de huevos a ninfas y mudas subsecuentes, producen una gran mortalidad en los adultos
24. Usar diversos métodos no químicos, como aspiradoras, vapor y calor (aunque el frío también se ha utilizado, este parece ser menos eficiente y requiere de mayores tiempos de aplicación, aunque el tratamiento dirigido a un punto parece ser efectivo si se usa junto con otras medidas), protectores de muebles o colchón a prueba de chinches de cama
25. Uso de medidas químicas (insecticidas); existen diversos tipos y presentaciones, y diversos métodos de aplicación; las chinches de cama parecen tener cierta resistencia a la residualidad de los insecticidas modernos; solamente mueren cuando tienen contacto directo (las chinches de cama inactivas sobrevivirán si no reciben este tipo de tratamiento directamente); algunos de los métodos de aplicación son

- a. Polvos de larga duración y seguros alrededor de dispositivos eléctricos
 - b. Espray líquido, sobre todo para amplias y planas superficies, también para fisuras y fracturas en paredes y muebles
 - c. Aerosoles presurizados con los tubos de extensión que pueden ser usados en grietas y hendiduras; si se utilizan sin estos tubos de extensión pueden ser utilizados sobre superficies más extensas
 - d. Nieblas y neblina que generan nubes de insecticida con poca residualidad; no son muy efectivos contra chinches de cama debido a que no penetran fácilmente en los sitios de descanso de estos
26. Fumigación que esta puede ser estructural o compartimental; en estas fumigaciones se incluye sellar toda la estructura con lonas; la estructura debe estar vacía de personas y es tratada con un gas invisible que penetra todas las esquinas, hendiduras o grietas de la estructura; la desventaja de este método es que no tiene acción residual, por lo que medidas de prevención deben realizarse para reducir el riesgo de reintroducir las chinches de cama.

Los aspectos que pueden dificultar este control son:

1. Acumulo de elementos
2. No educar, no enseñar
3. No monitorear estructuras aledañas
4. No utilizar medidas de saneamiento ambiental
5. Poca cooperación por parte del personal, pacientes o la misma empresa de control y manejo, o de vecinos infestados
6. Poco conocimiento por parte de personal, pacientes o la misma empresa de control y manejo
7. Algunos métodos de vigilancia y monitoreo son ineficaces en la detección de estos insectos (como las trampas) o son inconsistentes (como el uso de perros detectores)
8. Los huevos son difíciles de ver, de destruir y de remover, y eclosionan cada 10 días
9. Las chinches de cama tienen largos periodos de inactividad

10. Los nuevos y modernos insecticidas no son eficientes para eliminar estos insectos; las chinches han desarrollado estrategias para resistirlos
11. Hacinamiento
12. Detección tardía de las chinches de cama, ya que son difíciles de detectar rápidamente, incluso pueden ser detectadas por vecinos antes que por las personas afectadas o sólo ser detectadas cuando se ven los puntos negros sobre sabanas o cobijas, especialmente porque en ocasiones no producen síntomas
13. Paredes con paneles
14. Otros

1.15. EFECTOS DE LOS INSECTICIDAS SOBRE LA SALUD HUMANA

Dados los efectos que los insecticidas tienen sobre los insectos y sus sistemas neurológicos, es importante destacar que estos productos químicos también tienen efectos sobre la salud humana. En el caso del DDT, uno de los primeros y más importantes insecticidas, los efectos sobre la salud humana incluyen toxicidad reproductiva con daño en órganos reproductivos, disminución de la fecundidad en descendientes, nacimiento pretérmino, disminución del periodo de lactancia, bajo peso al nacer, retraso en el neurodesarrollo y en el desarrollo psicomotor, neurotoxicidad, hepatotoxicidad, daño agudo al sistema nervioso, alteración de la memoria, daños pulmonares, disfunción del sistema inmune and endocrino (que puede ocurrir en otros pesticidas e insecticidas (675)), defectos de nacimiento y múltiples tipos de cáncer (676, 677). A altas dosis puede producir convulsiones y muerte. Así mismo, se ha asociado a diabetes, defectos urogenitales, y menarquia temprana, entre otros (676, 677).

En cuanto a los piretroides, los efectos negativos incluyen daños y alteraciones en el sistema reproductivo, esquelético, cardiovascular, inmune y neuronal. Se han asociado a cambios comportamentales, alteraciones de la memoria y disminución en el desempeño escolar, a condiciones proinflamatorias especialmente en asma infantil y a tumorigenesis (678, , 679). La exposición a largo plazo produce cefalea, dolor abdominal,

nausea, diarrea, vomito, apatía, debilidad, ataxia, espasmos, convulsiones, reacciones alérgicas, hipersensibilidad al sonido y al tacto, y edema facial (678).

Por último, en cuanto a los neonicotinoides, estos se han asociados a defectos de nacimiento como la anencefalia y tetralogía de Fallot, así como asociación con el espectro autista, disfunción pulmonar (disminución de la capacidad pulmonar, volumen residual y capacidad funcional residual). También se han asociado a pérdida de memoria, temblores distales y otros síntomas neurológicos. En animales se ha encontrado toxicidad reproductiva, hepatotoxicidad leve y hepatocarcinogenicidad (dependiendo del insecticida), y alteraciones endocrinas; también se han visto alteraciones de los cromosomas, desarrollo mitótico, entre otros efectos en la génesis celular (680, 681).

1.16. ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LA FAMILIA CIMICIDAE

Esta familia pertenece, junto a las familias Nabidae y Anthocoridae, a la Superfamilia Cimicoidea, y cuenta con alrededor de 1000 especies descritas. Mientras que Nabidae y Anthocoridae son sobre todo insectos predatorios, alimentándose de la sangre o huevos de otros insectos, Cimicidae presenta especies parasitas y hematófagas. La mayor característica usada para agrupar a estos individuos es la ocurrencia de inseminación hemocoelica, fertilización del huevo en el vitellarium del ovario, el desarrollo embrionario pre-oviposicional, y la presencia de partes bucales sutoriales (225). Por otro lado, aunque se han descrito casos de alimentación sobre seres humanos por parte de Anthocoridae, sólo Cimicidae se alimenta de mamíferos y aves de manera regular (225). Esta última característica es una de las dos mayores adaptaciones centrales y fundamentales en los Cimícidos, la hematofagia obligada. Además, la inseminación traumática se lleva a cabo en todas las especies en el mesoespermalego, excepto en *Primicimex cavernis* (30). Toda la biología, la ecología y los diversos aspectos epidemiológicos de las chinches de cama se centra alrededor de estas dos características fundamentales (30, 218, 225). La oviposición, la cantidad de huevos, el paso a través de los diferentes estadios, la atracción y la capacidad de copular y la supervivencia de este parásito depende de estos dos aspectos.

La alimentación, que dura 10-20 minutos, ocurre en los periodos de actividad mínima del hospedador, y si las condiciones son ideales, puede ocurrir sólo una vez a la semana (30). Aun así, la frecuencia y el volumen de alimentación van a depender de la tasa de digestión, del estadio, de la temperatura ambiental, y de la presencia/ausencia de hospedadores, con un ciclo natural de 3-7 días. La sangre ingerida puede llegar a representar el 200% del peso corporal de los cimícidos (30).

Para digerir este alimento, todos los cimícidos presentan simbiontes microbiales agrupados en estructuras pareadas denominadas micetomas. En las chinches de cama, estos micetomas están presentes en ambos sexos, aumentan de tamaño conforme se llega a adulto y posteriormente presentan una involución, tanto es así que las hembras senescentes no tienen micetomas y no tienen procesos de oviposición. De manera curiosa, y a pesar del rol que tienen con la digestión, los micetomas están asociados directamente con las gónadas, en vez de con el intestino, y son heredados por línea materna.

1.17. ASPECTOS ESPECÍFICOS DE *CIMEX LECTULARIUS*

Cimex lectularius, especie conocida como la chinche de cama común, ha recibido, desde su descripción en el siglo XVII, varias denominaciones, entre las que se encuentran: *C. domesticus*, *C. apterus*, *C. improvisus*, *C. roubali*, *Acanthia aptera*, *A. lectularia*, *Clinocoris lectularius*, *Klinophilos lectularius*, *K. peristerae*, entre otros. La cabeza presenta una razón de ancho por longitud de 31:28; el espacio interocular es de aproximadamente 4 veces el ancho del ojo. El pronoto es 2.5 veces más ancho que largo con una razón de 46.5:18.5 (16). Es uno de los pocos insectos realmente cosmopolita y que se han encontrado en todos los continentes y prácticamente en todas las regiones excepto en la Antártida. En las regiones donde existe *C. hemipterus* es menos común o incluso inexistente; esto se ha atribuido al efecto letal que tiene la copula interespecífica (16). Es parásito sobre todo de humanos, murciélagos y otros mamíferos y aves. Hasta el momento aún no hay consenso de la sinonimia y formas de *C. lectularius*, siendo las características principales que se han utilizado: el tamaño; la longitud de los segmentos

antenas 3 y 4; la anchura del pronoto; la longitud de las vellosidades; y la razón ancho de la cabeza/tercer segmento antenal (16). Es parásito sobre todo de humanos, aves y murciélagos (16).

1.18. ASPECTOS ESPECÍFICOS DE *CIMEX HEMIPTERUS*

Cimex hemipterus, especie conocida como la chinche de cama tropical. ha recibido, desde su descripción en el siglo XVIV, varias denominaciones, entre las que se encuentran: *Acanthia hemiptera*, *A. macrocephala*, *A. rotundata*, *A. foeda*, *Klinophilos horrifer*, *Clinocoris rotundatus* y *Cimex foedus*. Morfológicamente es relativamente similar a *C. lectularius*. Los especímenes de esta especie presentan, en la cabeza, una razón de ancho por longitud de 31:25 (16). El espacio interocular es 4 veces el ancho del ojo. El pronoto es dos veces más ancho que largo, con una razón de 47:22; la hembra y el macho, además del dimorfismo sexual evidente, presentan dimorfismo en la longitud de las vellosidades; también se encuentra heterogeneidad entre la longitud de las vellosidades de *C. hemipterus* capturados en diferentes regiones (16). A pesar de esto, la especie es homogénea y los cruces entre diferentes poblaciones es posible, generando descendientes fértiles. Es parásito sobre todo de humanos, aves y murciélagos (16).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar y comparar aspectos generales y específicos de la epidemiología de las infestaciones ocasionadas por las chinches de cama en Colombia y España, complementando con infestaciones obtenidas en otras regiones del mundo.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar fenotípicamente los especímenes capturados de las infestaciones recientes ocasionadas por las chinches de cama en Colombia y en España
- Identificar fenotípicamente los especímenes capturados en infestaciones recientes ocasionadas por las chinches de cama en otras regiones del mundo (Suiza, Hong Kong y Estados Unidos de América).
- Confirmar el diagnóstico fenotípico de los diferentes especímenes utilizando los genes mitocondriales Citocromo Oxidasa 1 (conocido como COI o COX-1) y el rRNA 16S.
- Realizar y analizar una encuesta a los pacientes que sufrieron infestaciones recientes de chinches de cama.
- Realizar y analizar una encuesta a las empresas de control de plagas que intervienen infestaciones de las chinches de cama, utilizando una aproximación de Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades.
- Evaluar la presencia de resistencia molecular (mutaciones en sitio blanco) a los insecticidas piretroides en el Canal de Sodio Activado por Voltaje (Voltage Gated Sodium Channel – VGSC) de los especímenes capturados en los diferentes países.
- Evaluar la presencia de resistencia molecular (mutaciones en sitio blanco) a los insecticidas neonicotinoides en el Receptor Nicotínico de Acetilcolina (Nicotinic Acethylcholine Receptor – nAChR) de los especímenes capturados en los diferentes países.

- Evaluar la presencia y niveles de resistencia metabólica (actividad específica de Esterasas, transferasas S de glutatión y complejo P450) en colonias mantenidas en laboratorio en Estados Unidos de América.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1. Ciudades de muestreo

3.1.1.1. Ciudades de muestreo en Colombia y sitios de captura

Los insectos fueron capturados en cuatro ciudades colombianas desde diciembre del año 2020 y hasta junio del año 2021. Estas ciudades fueron: Medellín, Tunja, Chiquinquirá y Bogotá.

El primer lugar de muestreo fue Medellín (6° 14' 41" N 75° 34' 29" O). Esta ciudad está ubicada en el departamento de Antioquia. Es la segunda ciudad más poblada del país con más de dos millones de habitantes. Tiene una altitud media de 1495 msnm. Su temperatura oscila entre los 12 y los 30°C y se considera que tiene un clima subtropical húmedo o templado.

El segundo lugar fue la ciudad de Tunja (5° 32' N 73° 22' W). Ésta está en el departamento de Boyacá, con una altitud media de 2820 msnm y tiene más de trescientos mil habitantes. Su temperatura oscila entre los 7 y los 19°C.

El tercer lugar de muestreo fue la ciudad de Chiquinquirá (5° 37' 03" N 73° 48' 59" W). Ésta se encuentra en el departamento de Boyacá. Tiene una población aproximada de 70.000 habitantes y una temperatura que oscila entre 2 a 22°C, siendo considerado un clima frío. Posee una altitud media de 2556 msnm.

El cuarto lugar de muestreo fue la ciudad de Bogotá (4°42'40"N 74°4'20"W). Ésta es la ciudad más poblada de Colombia, es la capital del país y está ubicada aproximadamente en el centro de la región. Tiene más de 7 millones de habitantes y su clima es considerado como frío (6 a 19°C).

En estas ciudades se realizó un muestreo a conveniencia. El muestreo se llevó a cabo cuando las instituciones o lugares permitían la entrada. Después de esto se realizaba la captura manual de las chinches tras una exhaustiva búsqueda visual.

Los sitios de captura fueron cárceles y casas de pacientes. Así mismo, aunque no se capturó ningún espécimen, se realizó un muestreo en el Instituto Distrital para la

Protección de la Infancia y la Adolescencia (IDIPRON) en la ciudad de Bogotá. En este instituto se revisaron las habitaciones de los habitantes de calle acogidos en tal institución, así como la ropa de estos en el momento en que entraban a la institución. Otro muestreo se realizó en el Municipio de Vianí, Cundinamarca (4° 52' 26" N 74° 33' 46" W). Este municipio se encuentra a 87km de Bogotá y tiene una altitud media de 1498m.s.n.m. Tiene aproximadamente 5000 habitantes y presenta un clima cálido tropical. Tampoco se colectaron especímenes en esta zona.

Los especímenes recolectados mediante pinzas entomológicas fueron conservados en crio-viales con etanol al 70%. Se mantuvieron a temperatura ambiente (hasta llevarlos a España donde se almacenaron a -20°C) y en la obscuridad hasta su uso.

3.1.1.2. Ciudades de muestreo en España y sitios de captura

Los insectos fueron capturados en dos ciudades españolas durante el año 2021. Estas ciudades fueron Madrid y Barcelona.

Madrid es la segunda ciudad más grande de la Unión Europea, cuenta con aproximadamente 3,5 millones de habitantes y se localiza en el centro del país (40° 25' 00" N 03° 42' 09" W). Es la capital de España y de la correspondiente comunidad autónoma. Su clima es mediterráneo, cambiando a semiárido en ciertas áreas, y cuenta con inviernos fríos y veranos calurosos. En promedio se encuentra a 667 metros sobre el nivel del mar.

Barcelona es una ciudad costera mediterránea (41° 23' N 2° 11' E) y es la capital de la comunidad autónoma de Cataluña, con una población aproximada de 1,6 millones. Su clima es mediterráneo, con veranos calientes e inviernos moderados.

En estas ciudades se realizó la captura manual de estos insectos después de una exhaustiva búsqueda visual, y fueron recolectados mediante pinzas entomológicas y conservados en crio-viales en seco a -20°C hasta su uso.

Los sitios de captura fueron pisos de pacientes, centros de acogida y refugios que tenían servicios sociales y cuya desinsectación era llevada a cabo por Lokímica Laboratorios.

3.1.1.3. Sitios de captura y muestreo en Hong Kong

Esta ciudad cuenta con 7,5 millones de habitantes y se encuentra en el Sur de China (22° 18' 0" N, 114° 12' 0" E). La ciudad está rodeada por el Mar Sur de China excepto al norte que bordea con la ciudad de Guangdong. Sus territorios consisten en la Isla de Hong Kong, la Península Kowloon, los Nuevos Territorios, la Isla Lantau y otras 200 islas. Su clima es húmedo subtropical, con veranos calurosos y húmedos y con inviernos leves y soleados.

Los insectos fueron capturados en la segunda mitad del año 2022 con ayuda de la empresa No Bed Bugs HK.

En esta ciudad los insectos fueron capturados en casas y pisos de pacientes durante las diversas actividades de esta empresa. Los insectos fueron conservados en etanol al 70% hasta su uso.

3.1.1.4. Sitios de muestreo en Suiza

Los insectos fueron capturados sólo en la ciudad de Zúrich a mediados del 2022 (entre mayo y junio). Zúrich, localizada en Zúrich el norte de Suiza (47° 22' 28" N 08° 32' 28 "E). Zúrich está en el cantón de Zúrich; es la ciudad más grande de Suiza con una población aproximada de 500.000 habitantes. Tiene una altitud media de 408 msnm. Presenta cuatro estaciones climáticas distintas y su clima depende en gran parte de los vientos, con una temperatura mínima promedio de 9.3°C y una máxima de 24°C.

En esta ciudad se realizó la captura manual de chinches después de una exhaustiva búsqueda visual. Los insectos fueron recolectados mediante pinzas entomológicas y conservados en crio-viales en etanol al 70%. Se mantuvieron refrigerados y en la oscuridad hasta su llegada a España (almacenaje a -20°C).

Los sitios de captura fueron casas de pacientes que estaban siendo intervenidas por el Departamento de Salud de la Ciudad de Zúrich.

3.1.1.5. Origen de las muestras en Estados Unidos

Las muestras analizadas en este país tuvieron su origen en las colonias mantenidas en laboratorio. Estas colonias surgieron a partir de insectos vivos capturados en el campo. En total fueron 23 colonias analizadas. Nueve de estas colonias provinieron del

Laboratorio de Entomología Urbana de la Universidad del Estado de Nuevo México (Dr. Álvaro Romero) y provinieron de las ciudades de Juárez (Juárez 2019, Reyes 2019, y Escobedo 2019), Las Cruces (DINN 2020 y NMR 2020), y Albuquerque 2017. Otras dos colonias adicionales provinieron de Hong Kong 2022 (capturadas de casas de pacientes por NO Bed Bugs HK). El resto de las colonias fueron donadas por el Laboratorio de Plantas y Entomología Urbana de la Universidad del Estado de Carolina del Norte (Dr. Coby Schal) y se denominaron como Concord 2022 (granja de pollos), Beroun 2014 (República Checa), Statesville 2022 (granja de pollos), Cincinnati 2012, Jersey 2008, Shanda 2017 y Winfield 2021 (granja de pollos), otras se denominaron como GS (Cepa Alemana, Susceptible, conocida como Cepa Monheim), HH 1972 (Susceptible, Cepa Harlan adicional), WS 2008, FMR 2017, y CC 2019. Otra colonia fue donada por Pest Rose Solutions™, cepa que fue capturada en Ludington, Michigan. Estas muestras fueron capturadas entre 2008 a 2022.

3.1.1.6. Muestras utilizadas para la identificación molecular de *Cimex* spp.

Las muestras utilizadas, ciento catorce (114) infestaciones, para la extracción, purificación y secuenciación de los genes de identificación fueron:

- Cincuenta y tres muestras de España: Estas se denominaron con la letra B y dos números (ejemplo B1.11 o B1.2) si provenían de Madrid (Cincuenta y una muestras) y BARC si procedían de Barcelona (Dos muestras)
- Dos muestras de Suiza: Estas se denominaron con la letra S y un número de 3 dígitos (ejemplo S304).
- Cuatro muestras de Colombia: Estas se denominaron dependiendo de la ciudad donde fueron capturadas las muestras: Bogotá, Tunja, Chiquinquirá y Medellín
- Veintiún (21) muestras de Estados Unidos; Estas se denominaron: Albuquerque, Manda, Reyes, Juarez, Escobedo, Dinn, NMR, Cincinnati, HH, GS, WS, Winfield, Shanda, FMR, Statesville, CC, Jersey, Beroun, Concord, Ludington, y la cepa Harlan.
- Treinta y cuatro (34) muestras de Hong Kong: Estas se denominaron como Hong Kong 1 a Hong Kong 34.

3.1.1.7. Muestras utilizadas para evaluar la presencia de cambios asociados a resistencia en sitios blanco de insecticidas

Las muestras utilizadas, ciento dos (102) infestaciones, para la extracción de DNA y evaluación la presencia de mutaciones en el gen VGSC y nAChR, sitios blanco de los piretroides y neonicotinoides respectivamente, a fueron:

- Cuarenta y una muestras de España: Estas se denominaron con la letra B y dos números (ejemplo B1.11 o B1.2) si provenían de Madrid (Cuarenta muestras) y BARC si procedían de Barcelona (Una muestra)
- Dos muestras de Suiza: Estas se denominaron con la letra S y un número de 3 dígitos (ejemplo S304).
- Cuatro muestras de Colombia: Estas se denominaron dependiendo de la ciudad donde fueron capturadas las muestras: Bogotá, Tunja, Chiquinquirá y Medellín
- Veintiún (21) muestras de Estados Unidos; Estas se denominaron: Albuquerque, Manda, Reyes, Juarez, Escobedo, Dinn, NMR, Cincinnati, HH, GS, WS, Winfield, Shanda, FMR, Statesville, CC, Jersey, Beroun, Concord, Ludington, y la cepa Harlan.
- Treinta y cuatro (34) muestras de Hong Kong: Estas se denominaron como Hong Kong 1 a Hong Kong 34.

3.1.1.8. Muestras utilizadas para evaluar la actividad de enzimas de detoxificación

Las muestras utilizadas para la extracción de proteínas y evaluación de la actividad enzimática fueron:

- Veintiún (21) muestras de Estados Unidos; Estas se denominaron: Albuquerque, Manda, Reyes, Juarez, Escobedo, Dinn, NMR, Cincinnati, HH, GS, WS, Winfield, Shanda, FMR, Statesville, CC, Jersey, Beroun, Concord, Ludington, y la Cepa Harlan.
- Dos (2) muestras de Hong Kong: Estas se denominaron como Hong Kong 1 y Hong Kong 2.

3.1.1.9. Diseño y modo de las encuestas en las infestaciones

Para evaluar las infestaciones intervenidas en España y Colombia, un cuestionario confidencial y anónimo de 52 preguntas fue diseñado en Word® (Anexo F). Las preguntas incluyeron: localización del brote, fecha de detección y resolución, número de pacientes afectados, prácticas y creencias con respecto a las chinches de cama de los pacientes, sintomatología general, antecedentes de intervenciones por parte de empresas de control de plagas entre otras. El cuestionario tenía preguntas abiertas y cerradas, y fue validado interna y externamente. La forma de completar este cuestionario fue presencial en España y se completó con ayuda de Lokímica Laboratorios; en Colombia fue llevado a cabo presencialmente por JFPV. Las respuestas de las encuestas se analizaron utilizando métodos cuantitativos y cualitativos.

3.1.1.10. Diseño y modo de las encuestas a las Empresas de Control y Manejo de Plagas (ECMPs)

Un cuestionario confidencial y anónimo de 27 preguntas fue diseñado en la plataforma Google forms® (Anexo G). Las preguntas incluyeron: prácticas, metodología, creencias y opiniones, así como conocimientos epidemiológicos que las ECMPs tenían acerca de las chinches de cama. El cuestionario tenía preguntas abiertas y cerradas y fue validado interna y externamente. La forma de compartir este cuestionario a las empresas españolas y colombianas se realizó de diferentes maneras: 1) directamente; 2) envío secundario desde las personas a las cuales les llegó el cuestionario; 3) a través de asociaciones de empresas de control de plagas nacionales en los diferentes países, Vector and Pest Management™ y ACOPI (Asociación Colombiana de las Micro, Pequeñas y Medianas Empresas) en Colombia, y ANECPLA (Asociación Nacional de Compañías de Salud Ambiental) en España; y 4) la empresa encuestadora TeamResearch™ también fue utilizada en Colombia. Las respuestas de las encuestas se analizaron utilizando la aproximación Desafíos, Amenazas, Fortaleza y Oportunidades (DAFO), así como un análisis cuantitativo.

Para el cuestionario, algunas de las variables importantes para una mejor comprensión por parte del funcionario de la empresa fueron las siguientes.

- **Área rural, periurbana, urbana:** un área urbana se definió como un set o grupo de estructuras y edificios contiguos y agrupados; un área periurbana se definió como la interfaz entre el área urbana y rural, siendo el espacio transicional cuya conformación corresponde al crecimiento de la ciudad o pueblo; un área rural se definió como un área con habitáculos dispersos y con explotación agrícola y pecuaria.
- **Estrato social:** En **España**, las definiciones de estos estratos estuvieron basadas en la Clasificación Socioeconómica Europea; Clase I, Grandes empleadores, gerentes y profesionales de alto nivel, Clase II, Gerentes y profesionales de bajo nivel, Clase III, Empleados de cuello blanco de alto nivel, Clase IV, Pequeños empleadores y trabajadores agrícolas no autónomos, Clase V, Trabajadores agrícolas autónomos, Clase VI, Supervisores de bajo nivel y técnicos, Clase VII, Trabajadores de servicios y comercio de nivel inferior, Clase VIII, Trabajadores manuales cualificados, Clase IX, Trabajadores no cualificados y Clase X, Excluidos del mercado laboral y desempleados de larga duración (basado en Informe España: una interpretación de su realidad social: Fundación Encuentro (682)). En **Colombia**, los estratos fueron basados en las condiciones ambientales, funcionales y de vivienda, en otras palabras, el contexto en el que la vivienda se encuentra. Se utilizó de la misma manera en que las entidades gubernamentales lo usan para grabar los impuestos. Es posible encontrar esta clasificación en los diferentes formularios de impuestos de la siguiente manera: Estrato 1 es Bajo-Bajo, Estrato 2 es Bajo, Estrato 3 es Medio-Bajo, Estrato 4 es Medio, Estrato 5 es Medio-Alto, y Estrato 6 es Alto. Los primeros estratos, especialmente el 1 y el 2, se consideran bajos debido a que son los que reciben asistencia y subsidios gubernamentales (Estratos 1, 2 y 3).

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Conservación de especímenes

Los especímenes de chinche de cama pueden ser almacenados de diversas maneras (683), en el caso de este protocolo las muestras con las que se trabajaron en Colombia fueron conservadas en Etanol 70% y almacenadas a temperatura ambiente; en España se conservaron en seco y se almacenaron en un congelador a -20°C. Las muestras provenientes de Zúrich y Hong Kong se conservaron en Etanol de 70% hasta su análisis. Las de Estados Unidos se conservaron en las colonias hasta su análisis.

3.2.2. Identificación morfológica de las chinches de cama

La identificación se realizó mediante estereoscopio (Olympus SZ61, Olympus Corporation, Tokyo, Japón y Nikon SMZ 745T, Nikon Corporation, Tokyo, Japón), usando principalmente las claves morfológicas descritas por Usinger (1) y Walpole (36) bajo una magnificación de 4X. El pronoto fue usado como la característica distintiva para identificar ambas especies de chinches de cama, como se mencionó anteriormente: el pronoto de *C. lectularius* (Hemiptera: Cimicidae, Linnaeus, 1758) es más ancho que aquel de *C. hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae, Fabricius, 1803) (1).

3.2.3. Identificación molecular de las chinches de cama y evaluación de resistencia molecular

3.2.3.1. Extracción de ADN en Colombia

Se obtuvo ADN genómico de cada chinche tras la identificación fenotípica a nivel de especie. Este ADN se extrajo utilizando el kit comercial Monarch® Genomic DNA Purification Kit (New England Biolabs, EE.UU.) (<https://international.neb.com/protocols/2020/02/04/genomic-dna-purification-from-insects>).

Se emplearon varios protocolos que se utilizaron de la siguiente manera.

En primera instancia se estandarizó la técnica de maceración. Estas fueron las siguientes.

1. Lavado de la muestra con agua estéril dos veces. A continuación, la muestra se secó lentamente a temperatura ambiente durante 24 horas hasta que estuviera

completamente seca. Tras este procedimiento, se probaron dos protocolos diferentes:

- a. Uso de nitrógeno líquido para macerar las muestras;
- b. Uso de homogeneizador con cinco perlas grandes de circonio con ciclo de 45 segundos con pausas de 30 segundos tres veces.

Se utilizaron dos protocolos de extracción diferentes. El primero se basó en el protocolo propuesto por Törjék *et al.* (684); el segundo se basó en el protocolo sugerido por el kit comercial. Se obtuvo un mejor rendimiento en la maceración y extracción utilizando el homogeneizador con perlas de Zirconio y el kit comercial dejando la muestra macerada durante 4 horas en Proteinasa K. Esto se comprobó verificando la presencia de ADN mediante la evaluación de la presencia de ADN en gel de Agarosa al 0,8%. El protocolo modificado se presentará en el Anexo H.

En ese sentido, el protocolo de extracción después de la maceración se realizó de la siguiente manera.

La RNasa A y Proteinasa K se almacenaron a -20°C antes de comenzar el trabajo. Se añadió etanol ($\geq 95\%$) al tampón de lavado de ADN Monarch® siguiendo las instrucciones del fabricante. Al tampón de lisis, se añadió EDTA 0,5 M (pH 8,0) en una dilución de 1/10 del volumen final para cada muestra (por ejemplo, para una sola muestra, se añadieron 20 μ l de EDTA 0,5 M a 180 μ l del tampón de lisis). Se ajustó la temperatura del baño de maría a 56 °C y se precalentó el volumen adecuado de tampón de elución a 60°C (45 μ l por muestra), se confirmó la temperatura en el tampón directamente. Para la lisis se procedió como sigue.

1. Se maceró un individuo adulto; el individuo se secó previamente a temperatura ambiente; una vez seco se maceró con homogeneizador durante 3 minutos con ciclos de homogeneización de 45 segundos y 30 segundos de reposo mediante el uso de pequeñas perlas de circonio.
2. Se añadió 10 μ l de proteinasa K y 200 μ l de tampón de lisis tisular con EDTA) a cada muestra. Cuando se trabajó con múltiples muestras, se preparó una mezcla maestra de tampón de lisis y proteinasa K para ahorrar pasos de pipeteo.

3. Se mezcló con vórtex. Se verificó que las partículas de tejido podían moverse libremente en la mezcla de lisis y no estaban pegadas al fondo del tubo.
4. Se incubó a 56°C en baño de agua mezclando por vórtex cada 5 a 15 minutos durante 4 horas.
5. Se centrifugó durante 3 minutos a velocidad máxima ($> 12.000 \times g$) para sedimentar los restos.
6. Se transfirió el sobrenadante a un nuevo tubo Eppendorf® teniendo cuidado de que ninguna perla se moviera o se perturbara la interfase entre el precipitado y el sobrenadante.
7. Se añadió 3µl de RNasa A al lisado, se agitó bien y se incubó durante un mínimo de 5 minutos a 56°C agitando.

Después de esta extracción, se continuó con los siguientes pasos para la unión del ADN y la elución de las chinchas.

1. Se añadió 400 µl de tampón de unión a la muestra y se mezcló bien mediante vórtex durante 5 a 10 segundos.
2. Se transfirió la mezcla de lisado/tampón de unión (~ 600 µl) a una columna de purificación de ADN previamente insertada en un tubo de recogida, sin tocar la zona superior de la columna.
3. Se cerró la tapa y se centrifugó. Primero durante 3 min a $1000 \times g$ para unir el ADN (no es necesario vaciar los tubos de recogida ni sacarlos de la centrifugadora) y después se centrifugó durante 1 min a velocidad máxima ($> 12.000 \times g$) para limpiar la membrana. Se desechó el flujo continuo y el tubo de recogida.
4. Se transfirió la columna a un nuevo tubo de recogida y se añadió 500 µl de tampón de lavado. Se cerró el tapón y se invirtió varias veces para que el tampón de lavado llegue al tapón. Se centrifugó inmediatamente durante 1 min a velocidad máxima ($12.000 \times g$) y se desechó el líquido. El tubo de recogida se reutilizó en el siguiente paso.
5. Se insertó la columna en el mismo tubo de recogida. Se añadió 500 µl de tampón de lavado y se cerró la tapa.

6. Se centrifugó inmediatamente durante 1 min a velocidad máxima ($> 12.000 \times g$), se desechó el tubo de recogida y el fluido.
7. Se colocó la columna de purificación de ADN en un tubo Eppendorf® de 1,5 ml libre de ADNasa. Se añadió 35-100 μ l de tampón de elución de ADN precalentado (60 °C), se cerró el tapón e incubar a temperatura ambiente durante 1 min.
8. Se eluyó con 50 μ l de tampón de elución precalentado.
9. Se centrifugó durante 1 minuto a velocidad máxima ($> 12.000 \times g$) para eluir el ADN,
10. La concentración y la calidad del ADN se determinaron con el NanoDrop 2000® (Thermo Scientific 2000c, EE.UU.), el ADN extraído se almacenó a -20 °C hasta su uso.

3.2.3.2. Extracción de ADN en España

El método de extracción utilizado para la extracción fue el de **fenol/cloroformo** siguiendo con modificaciones el protocolo de Sambrook & Russell (685), el que puede ser aplicado a otras muestras biológicas, y el que se modificó levemente. A continuación, se detalla el procedimiento asumiendo que la muestra se almacenó en seco o está seca.

- Se encendió el *Thermomixer* y se programó a 55°C y 500rpm.
- Se escogió un espécimen y se depositó con un tubo *Eppendorf*® de 1,5 μ L.
- Ese tubo *Eppendorf*® se almacenó abierto en una caja junto con papel absorbente a temperatura ambiente.
- Después del secado a temperatura ambiente (dependiendo de la temporada o condiciones ambientales de humedad y temperatura) los insectos deben ser macerados hasta obtener fragmentos muy pequeños. Esto puede realizarse en el mismo tubo. El macerado se realizó mediante morteros *Eppendorf*® plásticos. Estos morteros se lavaron con agua y posteriormente con alcohol para evitar contaminación cruzada de ADN.
- A los mismos tubos se agregó 350 μ L de buffer de lisis, 10 μ L de Proteinasa K ([] = 500 μ g/mL) y 40 μ L de SDS al 1% y se maceraron nuevamente los fragmentos.

- Se incubó los tubos en agitación en el *Thermomixer* (que ya se habrá programado con antelación a la temperatura adecuada), durante 2 horas y 30min a 55°C en agitación media (500rpm). Se utilizaron 5 ciclos de 30min. Esto se realizó para que, al terminar cada ciclo, se agiten con Vórtex por 1-2 segundos. Esta agitación puede realizarse también golpeando los tubos ligeramente sobre la mesa para que las partículas no queden pegadas en el fondo.
- Al terminar estos ciclos, los tubos se colocaron en el sonicador por 30min (**NOTA:** Colocar hielo o bloque frío para que el agua no se caliente).
- Una vez digerido el espécimen, se realizaron una serie de extracciones fase orgánica/fase acuosa con el fin de eliminar péptidos y lípidos que pudieran interferir en el posterior análisis.
- Se prepararon y rotularon 3 tandas de tubos Eppendorf® de 1.5mL, aptos para biología molecular.
- El proceso se realizó, en campana y siempre protegidos con guantes y con mascarilla. El proceso completo incluye tres pasos de extracción.
 - a. En la primera extracción se agregaron 400µL de fenol puro.
 - b. Se realizó un vórtex durante 5 segundos.
 - c. Se centrifugó 5 minutos, a 4°C y a máxima velocidad (13200 rpm).
 - d. Se extrajeron los tubos con cuidado de la centrífuga, comprobando que el contenido se separara en dos fases claramente marcadas.
 - e. Se recuperó la fase acuosa (fase superior) con una micropipeta de 200µL, la fase acuosa que queda por encima se depositó en uno de los viales nuevos previamente rotulados.
 - f. Se recuperó aproximadamente 200-300µL de sobrenadante.
 - g. En el nuevo vial (se desechó el anterior en un contenedor biológico apto para residuos con fenol, donde también se depositaron las puntas con que se pipeteó este producto), se añadieron 200µL de fenol y 200µL de cloroformo/alcohol isoamílico.

- h. Se realizó un vortéx durante 5 segundos y se centrifuga 5 minutos, a 4°C y a máxima velocidad (13200 rpm).
- i. Se recuperó de nuevo la fase acuosa superior, como en el paso anterior, y se pasó a un nuevo vial.
- j. Por último, se añadió 400µL de cloroformo alcohol isoamílico.
- k. Se realizó un nuevo vortéx de 5 segundos y se centrifugó por 5 minutos, a 4°C y a máxima velocidad (13200 rpm).
- l. Se recuperó de nuevo la fase acuosa y se traspasó a la última tanda de viales.

Finalizado el paso de extracción, se realizó la precipitación selectiva del mismo. Para esto se ajustaron las cantidades de reactivo para realizarla correctamente.

Para ello, se utilizaron las siguientes cantidades de acetato de amonio (NH₄Ac 4M pH 5,2) y etanol absoluto frío (-20°C) siguiendo la siguiente ecuación:

$$X\mu L \text{ líquido recuperado de la extracción} + (X * 0,1\mu L \text{ NH}_4\text{Ac } 4M \text{ pH } 5,2) + (X * 2,5 \mu L \text{ EtOH } 100^0 \text{ frío})$$

Ejemplo: Si se recuperó un volumen de 350 µL, se precipita el sobrenadante en 35 µL de NH₄Ac 4M pH 5,2 y 875 µL de EtOH absoluto.

Después de agregar estos reactivos se realizó el siguiente procedimiento.

1. Se dejó en precipitación *overnight* (durante la noche) a -20°C. Llegados a este punto, se puede dejar en el congelador durante todo el tiempo necesario de no poder continuar con el siguiente paso al día siguiente.
2. Transcurrida esta precipitación de ADN, se centrifugaron los tubos a 4°C a 13200 rpm durante 15 minutos.
3. Se eliminó el exceso de etanol volteando los tubos una vez y con decisión. El ADN total precipitado se visualizó en el fondo del tubo.
4. La mezcla de precipitación se dejó secar a temperatura ambiente. Para ello, se dejaron los viales volteados sobre papel.

5. Después de pasados unos 40-60 minutos, se realizó un nuevo lavado con 400µL alcohol de 70% frío (-20°C).
6. Se centrifugó por 5 minutos a 4°C y 13200 rpm, y se decantó de nuevo, eliminando el exceso de alcohol y dejando secar el ADN como en el paso anterior.
7. Se dejó secar un mínimo de 2 horas a temperatura ambiente.
8. Una vez el vial estuvo completamente seco, el precipitado se resuspendió en 20-50µL de Buffer de Elución y se almacenó en congelación a -20°C hasta su utilización. La cantidad de buffer de elución se decidió en función de la concentración de ADN recuperado que se midió en Nanodrop™.

IMPORTANTE:

Se debe recordar que tanto el fenol como el cloroformo son productos altamente peligrosos que debemos utilizar con gran cuidado, tóxicos por inhalación y al tacto.

3.2.3.3. Extracción de ADN en Estados Unidos

Se obtuvo ADN genómico de cada chinche tras la identificación fenotípica a nivel de especie. Este ADN se extrajo utilizando el kit comercial DNeasy Blood and Tissue Kit® de Qiagen, Alemania. La purificación se realizó mediante QIAquick PCR Product Purification kit® de la misma empresa. La extracción y purificación del ADN se realizó siguiendo las instrucciones del kit con ligeras modificaciones: el macerado se realizó con un mortero manual o con homogeneizador manual. Se utilizó proteinasa K por tres o cuatro horas. El proceso fue y es similar al realizado con el kit de New England Biolabs™ en Colombia, aunque no se requirió el lavado o secado previo de la muestra.

3.2.3.4. Primers utilizados para la identificación molecular y evaluación de mutaciones en sitios blanco

La identificación molecular de especímenes de *Cimex*, así como de otros insectos, puede basarse y ser realizado mediante el uso de *primers* relativamente específicos con el que se amplifican fragmentos de ADN cortos de genes conservados. Estos pueden ser mitocondriales, por ejemplo, la Citocromo Oxidasa I (COI), el rRNA 16S o el rRNA 18S. El análisis de estos genes ayuda a realizar la identificación específica, el *barcoding* y la filogenia. Dos pares de *primers*, de los múltiples que pueden ser utilizados para la

identificación de las chinches de cama, pueden observarse en la Tabla 4. En este aspecto hay que mencionar que los *primers* utilizados en primera instancia para COI fueron aquellos publicados por Chebbah *et al.* (517), que amplificaban un fragmento menor, dado esto se decidió utilizar los *primers* propuestos por Booth *et al.* (448) que daban más información genética.

Tabla 4 Secuencias de los *Primers* para la amplificación de los genes de identificación.

Gen	Primer set sequences (5′—3′)	Producto(bp)	Programa*	Ref
mtDNA COI	ATTCAACCAATCATAAAGATATNG	650	1	(448)
	TAWACTTCWGGRTGTCCRAARAATC			
	A			
mtDNA rRNA 16S	TTACGCTGTTATCCCTAA CGCCTGTTTATCAAAAACAT	428	2	(518)

1. Desnaturalización inicial durante 2 min a 95 °C y, a continuación, 35 ciclos de 40 s a 94 °C, 40 s a 42 °C, 1 min a 72 °C y 5 min a 72 °C.

2. Desnaturalización inicial durante 2 min a 95 °C y, a continuación, 35 ciclos de 94C durante 45s, 46°C durante 45s, 1 min a 72 °C y 5 min a 72 °C.

Por otro lado, para evaluar la presencia de cambios en el sitio blanco se diseñaron varios *primers* tanto para el gen VSGC como para el gen nAChR. Para el primer gen se utilizaron algunos diseñados por otros investigadores (547, 643) a excepción de los *primers* que evaluaron el Interlinker III-IV los cuales fueron diseñados durante este estudio, basados en el número de acceso XM_024226724.1 para evaluar la presencia de mutaciones similares a F1534C (686). En cuanto a los *primers* que evaluaron el gen nAChR estos fueron diseñados utilizando secuencias publicadas de los genes predichos y disponibles en GeneBank® (Número de acceso para Alfa XM_014389050.2 y para Beta XM_014400945.2). Las regiones escogidas fueron aquellas que producían una proteína similar en la que, en otros insectos, se han identificado mutaciones asociadas a insecticidas (en la subunidad Alfa Y151S en el bucle B y en la subunidad Beta, la mutación R81T y V101I en el bucle D) (631, 658-661, 687, 688). Estos *primers* pueden verse en la Tabla 5.

Tabla 5. *Primers* utilizados para evaluar la presencia de Resistencia Molecular*.

Primer	Foward	Reverse	Prod.	Tm
KDR1 (I-II IL)	GTCCGTGGCACATGTTGTTCTTCA	CTGATGGAGATTTTGCCACTGATGC	291bp	55°C
KDR2 (II-III IL)	GGAATTGAAGCTGCCATGAAGTTG	TGCCTATTCTGTTCGAAAGCCTCAG	622bp	55°C
KDR3 (III-IV IL)	CGTCCCCTTAGGGCAATGTC	CCGTGGTCGTGGAATAGCTT	603pb	55°C
ALFA	ACGTCGCAATATCCATCGCT	GATAGGGCTCTTCGCAGCAA	533bp	55°C
BETA 1	CACGCAAAGATGGCTCAATTAC	CATCACTTCGCAGATCACATAGA	729bp	55°C
BETA 2	AAGGTGCATCACTTCGCAGA	AGGAACTTCTCATGGATTTTTCAG	358bp	55°C
CH BETA 1	TGTATTCAGGAGTGATTTGCC	TCTGGTTTCCACACTTTGTC	180bp	53°C

*KDR1 y KDR2 fueron diseñados por otros investigadores. Los *primers* restantes fueron diseñados durante este estudio.

3.2.3.5. Condiciones para la PCR

Para evaluar las secuencias o la presencia de mutaciones en los genes seleccionados correspondientes, se utilizaron varios pares de cebadores o *primers*. Estos *primers* fueron sintetizados por Eurofins Genomics™, EE.UU. Para la PCR, se utilizó Taq 2X Master Mix® (New England Biolabs, MS, EE.UU.). Todas las reacciones se llevaron a un volumen final de 25 µL, con la siguiente mezcla: 12,5 µL de Taq 2X Master Mix, 0,5 µL de cada *primer* (0. 1µM) (aguas arriba o *foward*, aguas abajo o *reverse*) y 2 µL de ADN genómico (10-30 ng). Cada reacción de PCR se realizó en un volumen final de 25 µL, con 12,5 µL de Master Mix, 9,5µL de agua destilada, 0,5µM de cada uno de los *primers* y 2 µL de ADN genómico (10-30 ng) (Chebbah *et al.* 2021). Los productos de la PCR se visualizaron en un gel de agarosa al 2,5% teñido con SYBR Green® (Thermofisher, MS, EE.UU.) y transiluminador de luz UV. Las condiciones de PCR fueron: desnaturalización

inicial durante 2 min a 95 °C, seguida de 35 ciclos de 40 s a 94 °C, 40 s a 55 °C, 1 min a 72 °C y 5 min a 72 °C. La temperatura de fusión (T_m) cambió en algunos de los programas dependiendo del par de *primers*.

3.2.3.6. Secuenciación

Los productos de PCR se purificaron por precipitación con alcohol y acetato de amonio en Colombia (y algunas muestras en España). En España, la mayoría de los productos se purificaron utilizando el PureLink™ PCR Purification Kit de Invitrogen®. Mientras que en Estados Unidos de América kit QIAquick™ PCR Purification de QIAGEN® fue empleado. Los productos se secuenciaron por electroforesis capilar utilizando el kit de secuenciación BigDye Terminator v3.1Cycle (Applied Biosystems, California, EE. UU.). La secuenciación se realizó en tres lugares: la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia), la Universitat de València (València, España) y MCLab (California, EE. UU.). Para la amplificación se utilizaron los mismos *primers* que para la secuenciación. La edición de la secuencia de nucleótidos y el análisis con predicción de la secuencia de aminoácidos se realizaron utilizando el software BioEdit® y MEGA11® (DNASTar, EE. UU.). El árbol filogenético se construyó por *neighbour joining* utilizando el software MEGA11®.

3.2.4. **Evaluación metabólica de la resistencia**

La metodología siguió la propuesta utilizada por Anderson & Romero (564) y Sudip *et al.* (689), modificando el número de insectos por réplica (se utilizaron 3 insectos con tres replicas por infestación) debido a mortandad inexplicable y masiva de insectos. El p-nitroanisol (p-NA), la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), el p-nitrofenil acetato (p-NPA), el clorodinitrobenzeno (CDNB) y el glutatión reducido (GSH) se adquirieron de Sigma Aldrich™. Se utilizó la absorbancia para estimar la actividad específica de cada enzima detoxificante (p450 y Esterasas a 405nm y 344nm para Transferasas S de Glutación). Los ensayos de esterasas y transferasas se leyeron en un lector de microplacas EPOCH2. El ensayo para P450 se leyó en un SpectraMax M2. La albúmina sérica bovina (BSA) se utilizó como patrón para estimar el número de proteínas mediante el ensayo de Bradford, que se adquirió a Biorad™.

3.2.5. Análisis cuantitativo y cualitativo de las encuestas

Los datos extraídos se resumieron como medias, medianas y desviación estándar para las variables cuantitativas y como número y porcentaje para las cualitativas, según el caso. Todos los análisis y gráficas se realizaron con el paquete estadístico R (Versión 4.2.3, Shortstop Beagle) en el ambiente de RStudio®, versión 1.2.5 (Boston, MA) o el paquete de Microsoft Excel®.

3.2.6. Análisis estadístico ensayos de Resistencia Metabólica

Una vez fue comprobada la normalidad de los datos, y tras realizar un análisis de varianza (ANOVA), se utilizó la prueba de Dunnett para comparar los resultados obtenidos del análisis proteómico de la actividad específica de las enzimas de detoxificación. Posteriormente a este análisis se realizaron correcciones de los valores p con los métodos de Holm (690) y de Benjamini & Yekutieli (691). Todos los análisis y gráficas se realizaron con el paquete estadístico R (Version 4.2.3, Shortstop Beagle) en el ambiente de RStudio™, versión 1.2.5 (Boston, MA). Las redes de haplotipos fueron diseñados y analizados con Popart® versión 1.7 mediante el método *Minimum Spanning Network*. Los mapas se realizaron utilizando el programa QGIS versión 3.22.1 Bialowieza®.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS GENERALES

Uno de los aspectos más importantes de las chinches de cama es su distribución prácticamente cosmopolita. Dado este hecho, y para enriquecer y complementar los resultados y hallazgos de identificación y resistencia obtenidos de Colombia y en España, se establecieron contactos internacionales con empresas de control de plagas e investigadores, entre estos están Francisco Pazos de NO Bed Bugs HK, la Doctora Gabi Müller de Suiza, el Doctor Coby Schal y el Doctor Álvaro Romero de los Estados Unidos, así como contactos locales como lo son Fumycontrol en Colombia y Lokímica Laboratorios en España. De esa manera se lograron obtener o analizar especímenes de Colombia, España, Estados Unidos, Suiza y Hong Kong, aunque en algunas zonas o regiones pocas infestaciones o pocos especímenes fueron capturados.

En total fueron intervenidas un número de 93 infestaciones. De estas, 51 fueron en Madrid, 2 en Barcelona, 4 en Colombia (1 en Bogotá, 1 en Tunja, 1 en Chiquinquirá y 1 en Medellín), 2 en Suiza y 34 en Hong Kong. En estas se llevaron a cabo 64 encuestas (en Madrid y en Colombia), lo que indica que algunos lugares fueron encuestados varias veces. Cincuenta y ocho encuestas fueron realizadas en España (56 de Madrid y 2 de Barcelona) y seis encuestas en Colombia (4 en Boyacá [3 en la cárcel de Chiquinquirá y 1 en la de Tunja], una en Bogotá y una en Medellín). Por otro lado, se recogió información limitada de 25 de las 34 infestaciones de Hong Kong.

La etnia reportada por las personas afectadas fue: caucásica (53%), china (28%), mulata (14%), mestiza (6%), india (1%), nepalí (1%) y afro (1%). La mayoría de estos pacientes eran desempleados y todos pertenecían a la mitad inferior del estrato socioeconómico. Los lugares de captura en las zonas analizadas pueden observarse en las siguientes figuras: Figura 11, Figura 12, Figura 13 y Figura 14.

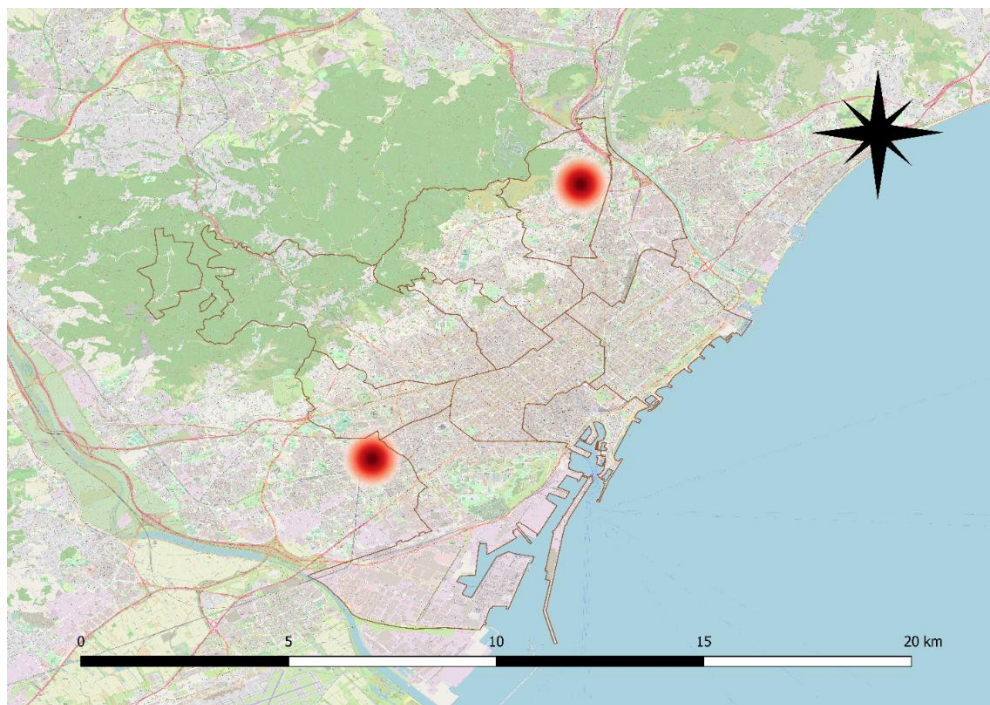


Figura 11. Lugares de Captura en Barcelona, España.

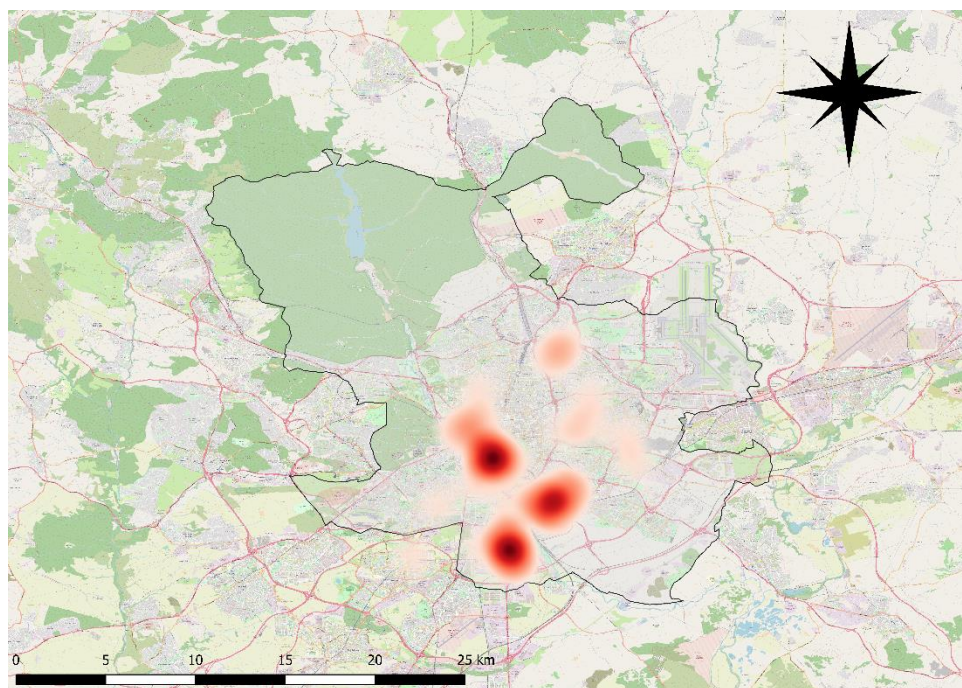


Figura 12. Lugares de Captura en Madrid, España.

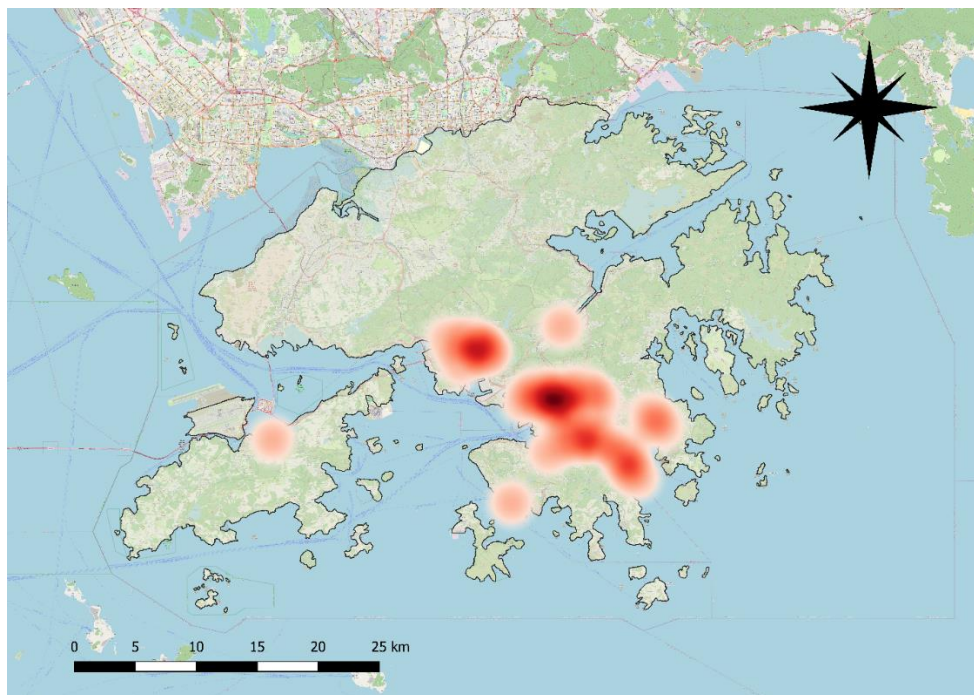


Figura 13. Lugares de Captura en Hong Kong.

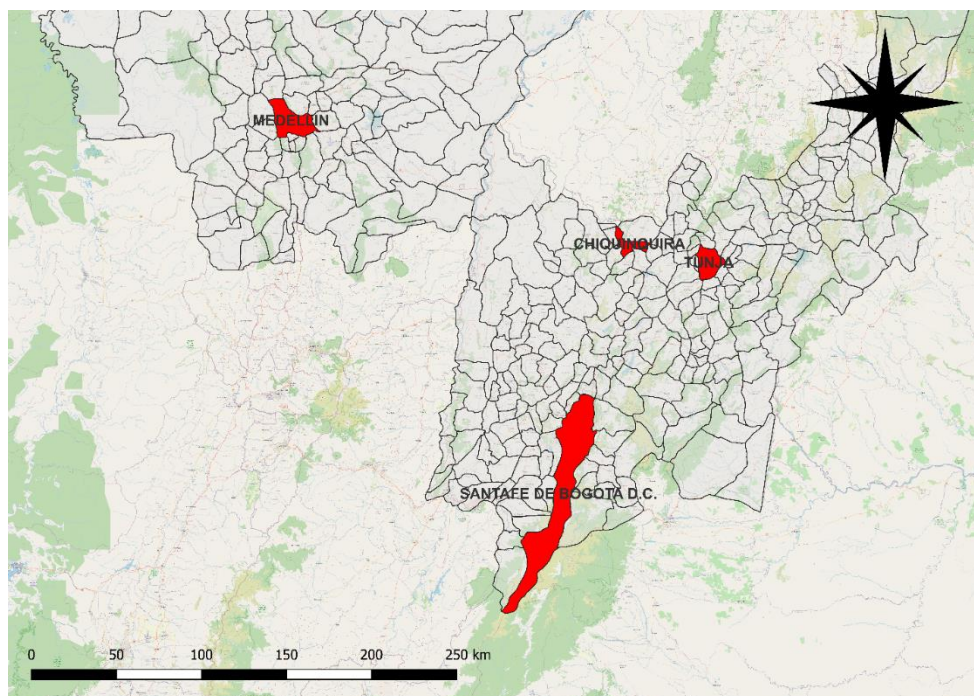


Figura 14. Lugares de Captura en Colombia.

En Colombia, las encuestas más completas se realizaron en centros de reclusión a excepción de la encuesta de Medellín que fue en un piso familiar. La infestación en Bogotá contó con información limitada dado que la muestra fue donada por la empresa Fumycontrol® pero se capturó en un piso familiar.

En Madrid, la captura de la mayoría de especímenes y realización de las encuestas fue en los distritos: Centro (26.5%), Villaverde (22.5%), Puente de Vallecas (18.4%), Arganzuela (6.1%), y Retiro (6.1%). Otros distritos con menos infestaciones intervenidas incluyeron: Moncloa-Aravaca, Tetuán, Carabanchel, Hortaleza, Ciudad Lineal, y Vicálvaro.

En Barcelona, una de las infestaciones fue intervenida en el distrito de L'Hospitalet Llobregat y la otra en el de Nou Barris. Estas infestaciones fueron intervenidas en pisos familiares y centros de acogida.

En Zúrich se obtuvieron de una vivienda de escasos recursos multifamiliar de tres pisos (tres apartamentos) distintos.

En Hong Kong, las encuestas y los especímenes se obtuvieron en especial de los siguientes distritos: Nuevos Territorios (32%), Hong Kong Island (28%), y KowLoon (24%). Otras infestaciones fueron intervenidas en: Cheng Ching EST, Choi Hung, Islas, Kwai Fong, Laguna Verde, Tai Kok Tsui, y Jat Shin Chaen.

En Estados Unidos no se realizaron encuestas.

4.2. RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS

Al analizar estas encuestas, los hallazgos se dividieron en lo que puede denominarse como **factores asociados a las infestaciones** y lo que puede designarse como **circunstancias acompañantes a las infestaciones**.

Factores asociados a las infestaciones

- **Cambio de domicilio o habitáculo.** El cambio domiciliario se reportó en aproximadamente el 8% de las encuestas. Fue particularmente importante en las encuestas colombianas, dado el sesgo que hubo al muestrear recintos carcelarios; en estos lugares hay un flujo constante de prisioneros, lo que aumenta el riesgo de introducir o transportar las chinches de cama desde y hacia otros recintos. Así mismo, los reclusos manifestaron que, en su experiencia, la infestación es prácticamente continua, lo que sugiere fallos continuos en el control por parte de las empresas de control de plagas. Dada esta apreciación, existe la posibilidad de la presencia de resistencia, el uso inadecuado de los insecticidas, y el no uso de medidas alternativas de control.
- **Compra de muebles de segunda mano.** Se reportó en el 15% de las encuestas la compra de muebles de segunda mano. Según informaron los pacientes, esta compra ocurrió en un promedio 3.4 meses antes de ser detectada la infestación (rango de 1 a 12 meses). Algunas encuestas reportaron el origen de esta compra, y su posible origen incluyó: parientes, conocidos o internet. Sin embargo, la gran mayoría de encuestados que reportaron este factor no mencionaron el origen de esta compra.
- **Recolecta de enseres.** Este factor se reportó en el 53% de las encuestas, generalmente realizada en la vía pública. En 13 de estas encuestas se reportó que esta recolecta se realizaba diariamente; en dos casos 2 se reportó como esporádica; y 3 casos se reportó como realizada varias veces, siendo la periodicidad o el significado de esta última desconocido. La recolecta de enseres fue uno de los hallazgos que más se reportó asociado a la aparición de la

infestación por parte de las chinches de cama. Los enseres recolectados incluían ropa, maletas, y muebles, entre otros.

- **Viajes Internacionales.** Los viajes internacionales fueron reportados en 7 de las encuestas, seis de estos eran provenientes de la República Dominicana. Es importante recalcar que este país tiene importantes brotes de chinches de cama registrados de manera reciente, con un brote importante a mitades del año 2022 tde la infestación. De manera interesante, este último país cuenta con reportes de infestaciones por parte tanto de *C. hemipterus* como de *C. lectularius* (384). Sin embargo, en todas las infestaciones asociadas a este factor, al realizar el análisis morfológico y genético, la especie identificada fue *C. lectularius*. A pesar de que cabe suponer que el origen de estas infestaciones fue el viaje reportado, no puede llegar a afirmarse con certeza a partir de los datos actuales. Adicionalmente, las 6 encuestas que reportaron estos viajes desde la Republica Dominicana se relacionaron así mismo con la presencia de migrantes; estos reportes surgieron de infestaciones relacionadas con centros de acogida. Por el contrario, el reporte del viaje a Tailandia se debió a un viaje de turismo.
- **Infestaciones previas.** En el 28% de las encuestas los pacientes reportaron infestaciones previas; en algunas de las cuales se reportó la ocurrencia múltiple de estas, mientras que en otras se reportó la ocurrencia de infestaciones de larga duración (meses o años). Este alto porcentaje de infestaciones previas puede deberse al tipo de muestreo, dado que se incluyeron estructuras y habitaciones que ya habían tenido tratamientos previos, lo que podría indicar un sesgo de muestreo. En este aspecto, al igual que con los sitios de muestreo colombianos, cabe mencionar que existe la posibilidad para que se diera este hecho de que las infestaciones previas no fueran resueltas, que se hayan tomado medidas ineficaces, alta movilidad de la población (población flotante), la presencia de resistencia; el hecho de que los habitantes presentaran conductas de riesgo, como la recolección de enseres, visitantes que hayan reintroducido las chinches en el habitáculo, una cierta preferencia de las chinches de cama por esos habitáculos, entre otras explicaciones (692).

- **Antecedentes adicionales.** Otros antecedentes fueron reportados en 6 de las encuestas. En éstas se reportaba en la vivienda la presencia de daños estructurales importantes, acumulo de material y enseres –aunado a falta de limpieza (aspecto que no es factor de riesgo para la presencia de chinches de cama, pero que les da lugares de cría y de refugio), y la presencia de una vivienda ocupada (donde sus habitantes ocuparon de manera ilegal el habitáculo).

Circunstancias acompañantes y opiniones de los inquilinos

- **Conocimiento de los inquilinos concerniente a la infestación o de las chinches de cama y nivel de preocupación**
 - El 68% de los pacientes reportaba reconocer a las chinches de cama como un problema.
 - El 60% reportaba tener un conocimiento bajo o nulo con respecto a estos insectos.
 - El 28% de las personas encuestadas eran capaces de identificar a las chinches de cama.
 - En 23 encuestas se reportaba que el nivel de preocupación por parte de los inquilinos con respecto a las chinches de cama era medio, 11 encuestas lo reportaban como alto y 27 lo reportaban como bajo.
 - El 100% de las infestaciones intervenidas ocurrieron en estratos sociales medios y bajos, tanto en España (Clase Social X), como en Colombia (Estratos 1 al 3).
- **Uso de Insecticidas y Medidas de Control**
 - En 12 encuestas se reportó el uso de insecticidas domésticos, que fueron utilizados en formulación en polvo o aerosol. La frecuencia de uso de estos insecticidas se reportó como de uso diario en 7 de las encuestas. Una encuesta reportaba usarlo dos veces a la semana y el resto lo usaban de manera semanal; el tipo de producto y el principio activo es desconocido en la mayoría de los casos, aunque posiblemente fueran piretroides.

- Aunque la mayoría de encuestas reportaban el uso de polvos insecticidas sobre las superficies que se consideraban infestadas, en una de las encuestas se reportó el uso de insecticidas directamente sobre el cuerpo del habitante (durante la entrevista se dieron recomendaciones para que esto no siguiera ocurriendo).
- **Posible razón por la cual la infestación apareció según la opinión de los inquilinos**
 - Presencia de huevos pegados a la ropa de las personas.
 - Maletas de viaje o mochilas infestadas (en Medellín este fue el nexo entre ésta y dos infestaciones adicionales que no permitieron ser muestreadas).
 - Recolecta de enseres en la vía pública.
 - Alta movilidad y presencia de migrantes en el domicilio (especialmente en centros de acogida u hogares de paso).
 - Posible donación de ropa infestada.
 - El hecho de que el habitáculo tuviera infestaciones previas.

4.2.1. Lugares infestados

- Tras la inspección, en consonancia con lo mencionado por los inquilinos, los lugares más frecuentemente reportados como infestados fueron: cama y armazón (95%), tomacorrientes (92%), sofás (80%), armarios (63%), armazón de camas y canapés (16%); otros lugares reportados incluían: tapete, marco de puertas, mesilla de noche, sillas, maletas, y mochilas.

4.2.2. Medidas de control alternativas utilizadas por los encuestados

- Adicionalmente, y de manera interesante, en las encuestas realizadas en Colombia, los presos utilizaban medidas de control alternativas mientras esperaban la llegada de las empresas de control de plagas. Estas medidas de control incluían la destrucción manual, la destrucción de los sitios de cría mediante el uso de Creolina ® (mezcla única de aceites de alquitrán de hulla, jabón y tensioactivos, y que elimina los malos olores) o alcohol etílico, y la reducción del número de lugares activos sellando orificios y hendiduras con

jabón en barra. Así mismo, según comentó la paciente de Medellín, la infestación por parte de las chinches de cama sólo logró ser controlada cuando, de manera física (mediante el uso de la plancha de ropa por parte de la familia), se usó calor y vapor sobre todas las superficies infestadas. En este brote varios intentos de control por parte de Empresas de Control de Plagas mediante el uso de insecticidas habían sido infructuosos.

4.2.3. Síntomas reportados por los pacientes

- Los pacientes reportaron varios tipos de síntomas físicos y psicológicos: habones y prurito (93%), alteraciones del sueño (8%), reacciones alérgicas (2%), ansiedad (2%), miedo (2%), irritabilidad (2%), aislamiento social (2%) y pérdidas económicas (2%). Se debe puntualizar que estas características deben ser evaluadas en otro contexto y con encuestas más específicas, y posiblemente aplicadas por un profesional en psicología o en psiquiatría para aumentar u obtener un mayor rango o espectro de respuestas. Así, sería posible realizar un análisis más profundo de la afectación psíquica de los pacientes.

4.3. RESULTADOS GENERALES DE IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA

Los insectos fueron capturados en España, Colombia, Suiza y Hong Kong. En Estados Unidos de América 23 colonias fueron analizadas (21 de *C. lectularius* y 2 de *C. hemipterus*). En total, 113 + cepa Harlan (igual a 114) infestaciones relativamente recientes de chinches de cama fueron examinadas. En cuanto a las infestaciones obtenidas en campo (en número de 93), 836 insectos fueron capturados. El número promedio de chinches capturadas fue de 9,4 insectos en promedio por infestación (rango 1-158). De éstas, en 79 infestaciones (incluyendo 20 infestaciones de Estados Unidos + cepa Harlan) se identificó la chinche común, mientras que en las restantes 35 se debieron a la chinche tropical. Las diferencias morfológicas entre estas dos especies pueden observarse en la Figura 15.

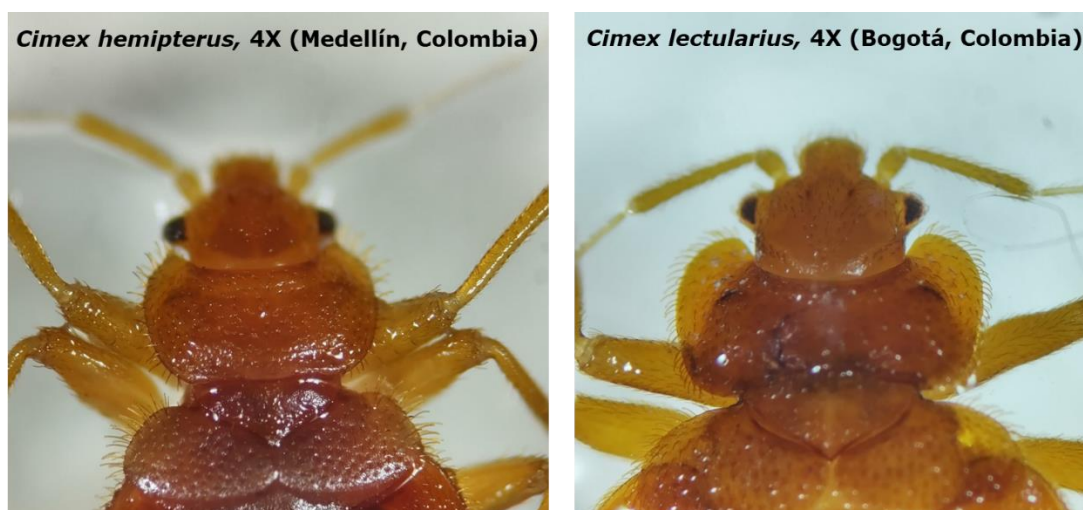


Figura 15. Chinche de cama tropical y chinche de cama común capturados en Colombia

La ubicación (y el origen) de estas infestaciones fue la siguiente.

- *C. lectularius*. La chinche de cama común fue detectada en las 53 infestaciones de albergues y hogares de pacientes en España (Madrid y Barcelona); 3 de cárceles y hogares de pacientes en Colombia (Bogotá, Chiquinquirá y Tunja) y 2 hogares de pacientes de Suiza (Zúrich). En estados Unidos de América, en 21 de las infestaciones se identificó esta especie (provenientes del Laboratorio de

Entomología Urbana de la NMSU y del Laboratorio de Entomología y Patología Vegetal de la NCSU que recogieron colonias sobre el terreno).

- *C. hemipterus*. La chinche tropical se encontró en 34 infestaciones de Hong Kong, las cuales fueron capturadas en hogares de pacientes. Dos de estas infestaciones están siendo criadas en el Laboratorio de Entomología Urbana de NMSU y fueron usadas adicionalmente en los ensayos metabólicos. La otra infestación provino de un hogar de pacientes de Medellín.

Las muestras se marcaron con un nombre o dos o tres letras si venían de EE. UU., HK## si procedían de Hong Kong, S de Zúrich, Suiza, B#.# de Madrid y BARC si provenían de Barcelona, España, y como M si venían de Medellín, B si procedían de Bogotá, C si fueron capturadas de Chiquinquirá y T si provenían de Tunja, Colombia.

Después del marcaje e identificación fenotípica, se procedió a la extracción y amplificación. Esta amplificación, y posterior secuenciación, fue eficiente en todas las muestras escogidas para los dos genes de identificación en ambas especies.

Se obtuvieron secuencias de aproximadamente 640 pb para el gen COI y 430 pb para el 16S rRNA. El árbol, con los genes concatenados, puede verse en el Anexo I.

Las secuencias para estos genes se cargaron en GeneBank con los números de acceso *C. lectularius* COI OR115436-OR115495 and 16S OR116614-OR116676, and *C. hemipterus* COI OR113012-OR113045 and 16S OR116448-OR116481. Los resultados del BLAST pueden observarse en el Anexo J.

Estas mostraron dos grupos importantes en *C. lectularius* y un grupo alargado en *C. hemipterus*. Los diferentes haplotipos obtenidos de la concatenación de los genes COI y 16S mostraron como las diferentes poblaciones de chinches de cama se encuentran distribuidas sin patrón particular en las diferentes regiones (Figura 16). Los clústeres son: Clúster 1 (muestras de NCSU), Clúster 2 (Muestras de España), Clúster 3 (Muestras de NCSU y Ludington), Clúster 4 (Muestras de Suiza y de Alemania), Clúster 5 (Muestras de Colombia) y Clúster 6 (Muestras de Hong Kong)

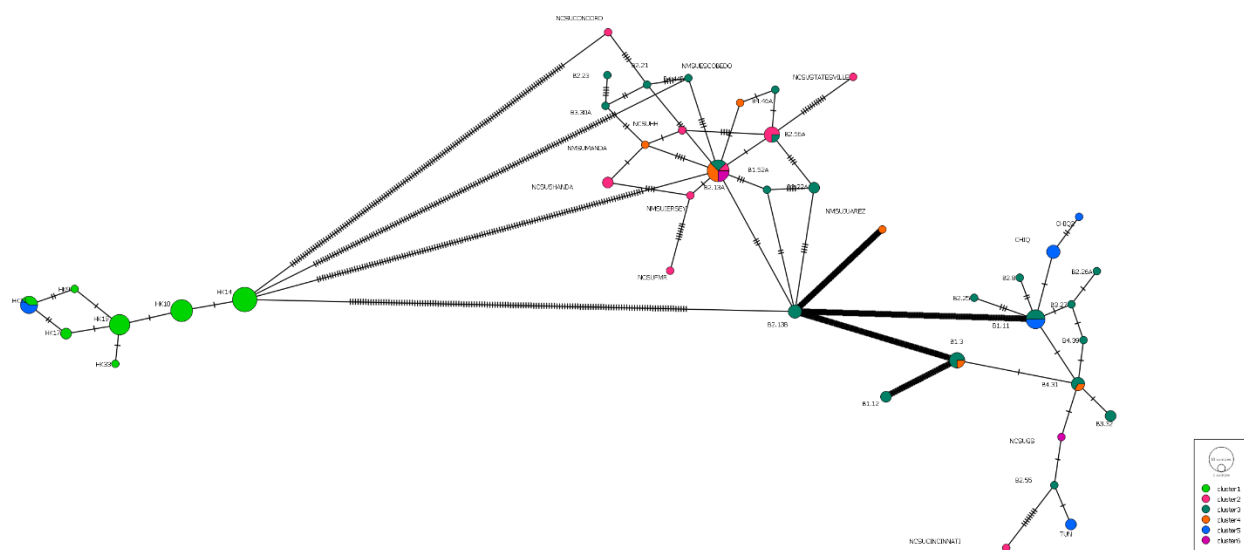


Figura 16. Haplotipos de identificación dependientes de los genes COI y 16S agregados en los clústeres regionales

4.3.1. Resultados de identificación - Colombia

Alrededor de 230 insectos fueron capturados en Colombia (promedio 31,3 insectos por infestación). La cantidad de insectos por especie y ciudad fue la siguiente.

- *C. lectularius*
 - Tunja: 14
 - Bogotá: 18
 - Chiquinquirá: 44
- *C. hemipterus*:
 - Medellín: 154

Los insectos capturados en Tunja y Chiquinquirá fueron obtenidos de centros de reclusión en la primera mitad de 2021. Los insectos capturados en Bogotá fueron capturados a finales de 2020 con ayuda de la empresa Fumycontrol™ en un piso familiar. En Medellín, los insectos fueron capturados en un piso familiar en 2021. Después de la identificación morfológica, esta se confirmó con los hallazgos moleculares. Para ello se utilizaron diecinueve *C. hemipterus* y nueve *C. lectularius*. La cantidad de ADN se correlacionó con los hallazgos en el gel de agarosa y la curva obtenida del Nanodrop® (Anexo K). La cantidad de ADN obtenida tuvo un rango en 50-100ng/μL y se encontraron unas relaciones 260/280 y 260/230 adecuadas y limpias.

Después del BLAST, las muestras de Bogotá, Chiquinquirá y Boyacá presentaron alta homología con muestras europeas, mientras que las muestras de Medellín presentaron alta homología con muestras de Asia, Hawái y África. Las secuencias se cargaron en GeneBank con los números de acceso *C. lectularius* COI OR115436-OR115495 y 16S OR116614-OR116676, y *C. hemipterus* COI OR113012-OR113045 y 16S OR116448-OR116481.

Adicionalmente, en el IDIPRON se revisaron aproximadamente 1500 prendas de vestir y los cuartos de los habitantes de calle. No se encontraron especímenes de chinche de cama ni evidencia de su existencia en el habitáculo. Por el contrario, se capturó una muestra de piojos de cuerpo, *Pediculus humanus corporis* (Figura 17). De manera similar, en Vianí no se encontraron especímenes de chinches de cama. Se encontraron garrapatas de la especie *Amblyomma patinoi* del complejo *Amblyomma cajennense* (Figura 18).

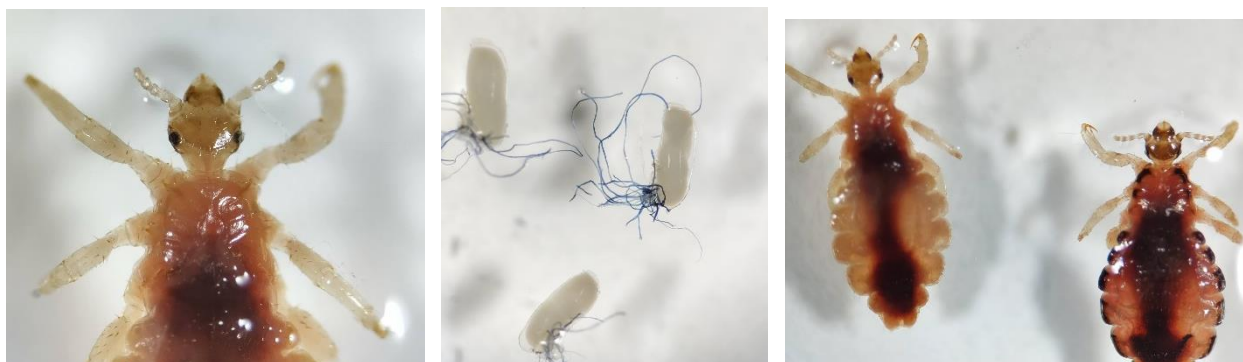


Figura 17. *Pediculus humanus corporis* (dos adultos y tres huevos) capturados en una de las prendas de vestir de un Habitante de Calle (IDIPRON, Bogotá, Colombia)



Figura 18. Garrapata de la especie *Amblyomma patinoi* (hembra y macho) capturado en Vianí, Cundinamarca

4.3.2. Resultados de Identificación – España y Suiza

En total, unos 551 insectos fueron capturados en ambos países (promedio de 12 insectos por infestación). La cantidad de insectos por especie y ciudad fue la siguiente.

- *C. lectularius*
 - Madrid, España: 518 (58 infestaciones)
 - Barcelona, España: 18 (2 infestaciones)
 - Zúrich, Suiza: 15 (2 infestaciones)

Los insectos capturados en estas ciudades fueron obtenidos de centros de acogida y pisos familiares durante el año 2021. La captura de estos insectos se realizó con ayuda

de la empresa Lokímica Laboratorios™ en España y el Ministerio de Salud Pública en Suiza (Gabi Müller, PhD). Después de la identificación morfológica, ésta se confirmó con los hallazgos moleculares. Cabe mencionar que dado el cambio de método de extracción Fenol-Cloroformo, en algunas ocasiones la cantidad de ADN obtenida tuvo un rango de concentración menor con relaciones 260/280 y 260/230 menos adecuadas y limpias. Después del BLAST, las muestras presentaron homología con otras muestras europeas y norte americanas.

4.3.3. Resultados de Identificación – Estados Unidos de América

Los insectos estudiados pertenecían a colonias mantenidas en laboratorio de las Universidades de los Estados de Nuevo México y de Carolina del Norte. Todas las colonias pertenecían a la especie *C. lectularius* (21, incluyendo la cepa Harlan). Aun así, dos colonias fueron identificadas como pertenecientes a la especie *C. hemipterus* (obtenidas en Hong Kong con ayuda de NO Bed Bugs HK). Estas colonias están siendo criadas en el laboratorio de Entomología Urbana por el Doctor Álvaro Romero y en el Laboratorio de Plantas y Entomología Urbana de la Universidad del Estado de Carolina del Norte por el Doctor Coby Schal. La identificación morfológica se confirmó mediante técnicas moleculares. Después de BLAST, las muestras presentaron homología con otras muestras europeas y norte americanas en lo referente a la chinche de cama común. En lo concerniente a la chinche de cama tropical, los resultados del BLAST mostraron homología con múltiples infestaciones recolectadas alrededor del mundo en Hawai, África y Asia.

4.3.4. Resultados de Identificación – Hong Kong

En total, unos 84 insectos fueron capturados en esta región (promedio 9,4 de insectos por infestación). La cantidad de insectos por especie y ciudad fue la siguiente.

- *C. hemipterus*
 - Hong Kong: 84 (34 infestaciones)

Los insectos capturados en esta ciudad fueron obtenidos en pisos familiares durante la segunda mitad del año 2022. La captura de estos insectos se realizó con ayuda de la empresa NO Bed Bugs HK™. Después de la identificación morfológica, ésta se confirmó

con los hallazgos moleculares. La cantidad de ADN obtenida tuvo un rango de concentración entre 80-170ng/ μ L con relaciones 260/280 y 260/230 adecuadas y limpias. Después del BLAST, las muestras presentaron homología con muestras asiáticas, africanas y de Hawái.

4.4. RESISTENCIA A LOS INSECTICIDAS

4.4.1. Resistencia molecular a los insecticidas

Así mismo, para los genes del VGSC y del nAChR la amplificación fue eficiente en todos los genes para *C. lectularius*; por el contrario, el diseño de *primers* y la amplificación presentó problemas para las regiones KDR3 y B1 en *C. hemipterus*. Los productos obtenidos fueron similares a los esperados en la tabla de *primers*.

En total se evaluaron 102 infestaciones, de las cuales 67 eran de *C. lectularius* y 35 de *C. hemipterus*. De Asia se evaluaron 34 infestaciones de las chinches de cama tropicales de pisos familiares provenientes de Hong Kong. En Norteamérica se evaluaron 21 muestras que pertenecían a la especie de la chinche de cama común. De Colombia 3 muestras (Bogotá DC, Tunja – Boyacá, y Chiquinquirá – Boyacá) eran *C. lectularius* y 1 (Medellín - Antioquia) era *C. hemipterus*. De Europa los ejemplares capturados en España (40 de Madrid y 1 de Barcelona) y Suiza (2 de Zúrich) eran *C. lectularius*. Los números de acceso de GenBank son:

- ***C. lectularius***: Interlinker I-II OR128592 - OR128637, Interlinker II-III OR128638 - OR128700, Interlinker III-IV OR128701 - OR128757, nAChR subunidad Alfa OR128758 - OR128822, nAChR subunidad Beta region I, OR128823 - OR128887 y nAChR subunidad Beta region II OR128888 - OR128951.
- ***C. hemipterus***: Interlinker I-II OR128952 - OR128988, Interlinker II-III OR128989 - OR129023, Interlinker III-IV OR129024 - OR129034, nAChR subunidad Alfa OR129035 - OR129069, nAChR subunidad Beta region I OR129070 - OR129104 y nAChR subunidad Beta region II OR129105 - OR129139

La extracción de ADN se realizó con éxito en todas las muestras. Se procedió a la amplificación y secuenciación.

A pesar de que se mencionó en la introducción, es importante recordar que una importante proporción de la resistencia a insecticidas esta mediada por cambios moleculares. Es este aspecto las mutaciones reportadas para las dos especies de chinches de cama, asociadas a la resistencia a los piretroides, son las siguientes.

- En *C. lectularius* se han reportado las siguientes mutaciones asociadas a resistencia: V419L en el Interlinker I-II y L925I y I936F en el Interlinker II-III (589). Con estas mutaciones se ha propuesto la existencia de cuatro haplotipos de resistencia molecular para *C. lectularius*: haplotipo A (sin mutaciones V419L o L925I), haplotipo B (sólo L925I), haplotipo C (ambas mutaciones V419L y L925I) y haplotipo D (sólo V419L) (589).
- Para *C. hemipterus* se han reportado las siguientes: A468T en el Interlinker I-II y en el Interlinker II-III se han reportado las siguientes L899V, M918I, L1014F, D953G, Y/L995H, V1010L, I1011F, V1016E y L1017F/S (547, 581, 643, 644).

4.4.1.1. Resistencia Molecular VGSC

4.4.1.1.1. Interlinker I-II e Interlinker II-III – Diferentes haplotipos genéticos detectados en *Cimex lectularius*

Hallazgos en todas las muestras. Se detectaron mutaciones de tipo *kdr* en el 80% de las muestras. Los haplotipos detectados incluían los haplotipos A, B y C. El haplotipo más prevalente fue el B, con un 52%, seguido del haplotipo C, con un 28%, y por último el haplotipo A, con un 20%. No se detectó ningún haplotipo D en las muestras analizadas. En cuatro muestras se detectó la mutación putativa I936F. Por región, los resultados generales fueron los siguientes.

- **Colombia.** Sólo se pudieron recoger tres muestras de *C. lectularius*. La muestra de Bogotá presentó el haplotipo C, la de Tunja el haplotipo B y Chiquinquirá el haplotipo A. Chiquinquirá y Tunja presentaron la mutación I936F.
- **España.** Se analizaron 41 muestras. El 73% de dichas muestras presentaron el patrón de mutación Haplotipo B (Madrid y Barcelona). Por otra parte, el 17% presentó haplotipo A (Madrid). El 10% restante de las muestras presentaba el haplotipo C (Madrid). Dos muestras de esta región con haplotipo A (Madrid) presentaban también la mutación I936F. Los diferentes haplotipos de resistencia se encuentran distribuidos a lo largo y ancho de la zona de muestreo, y no se evidencian agrupaciones específicas (Figura 19).

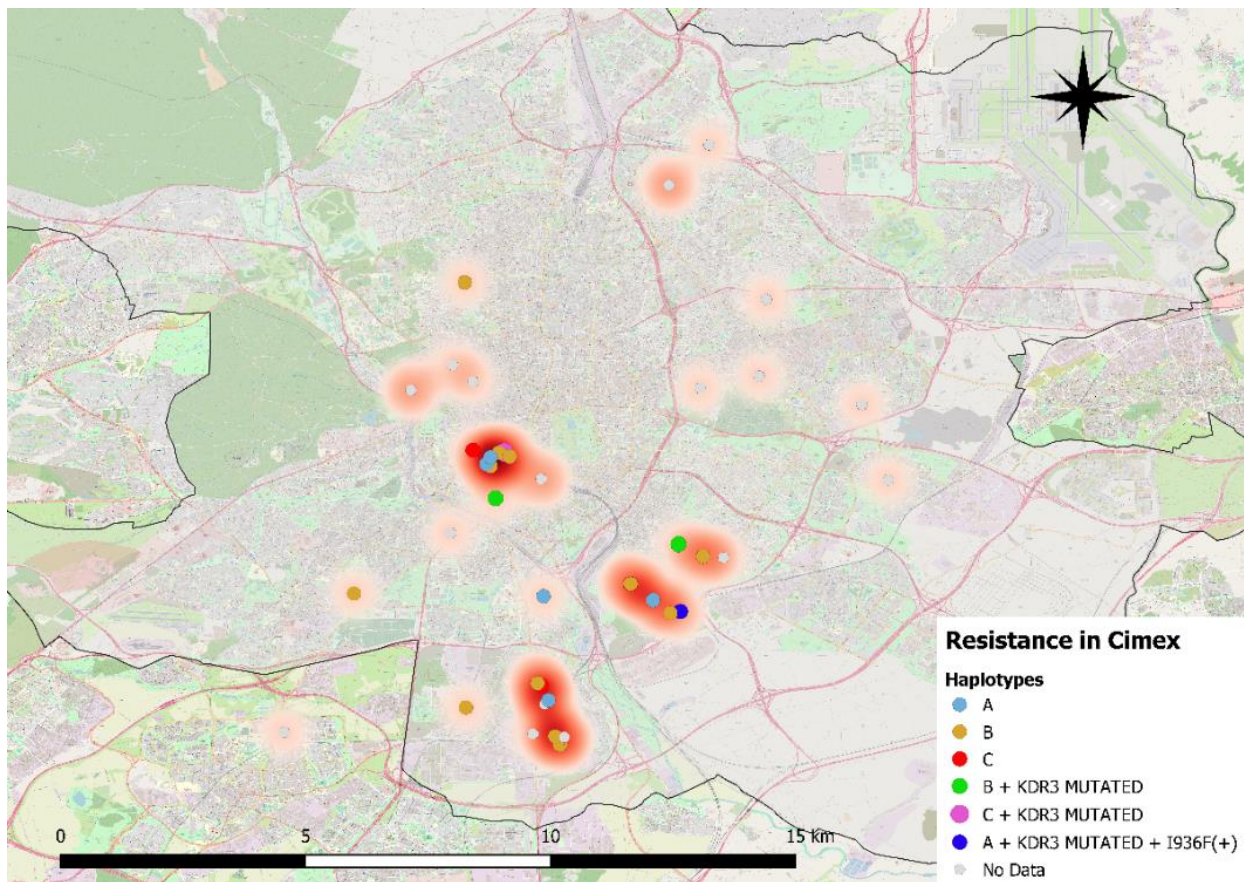


Figura 19. Haplotipos de resistencia a piretroides descritos en las chinches de cama y mutaciones encontradas en Madrid, España.

- **Estados Unidos.** Se encontraron proporciones diferentes a las otras regiones. De las 21 muestras, el 67% presentaban el haplotipo C, el 19% el haplotipo A (estas incluyen Harlan, HH y GS las cuales se consideraban y son susceptibles), y el 14% el haplotipo B. No se detectó ninguna mutación putativa I936F en las muestras analizadas. Dentro de las colonias de la Universidad del Estado de Nuevo México, 3 colonias provenían de México, Escobedo y Reyes tenían haplotipo C y Juárez haplotipo B
- **Suiza.** Se analizaron las 2 muestras disponibles. Ambas tenían el patrón de mutaciones del haplotipo B. No se detectaron mutaciones putativas.

En la Figura 20 puede observarse un resumen de estos resultados.

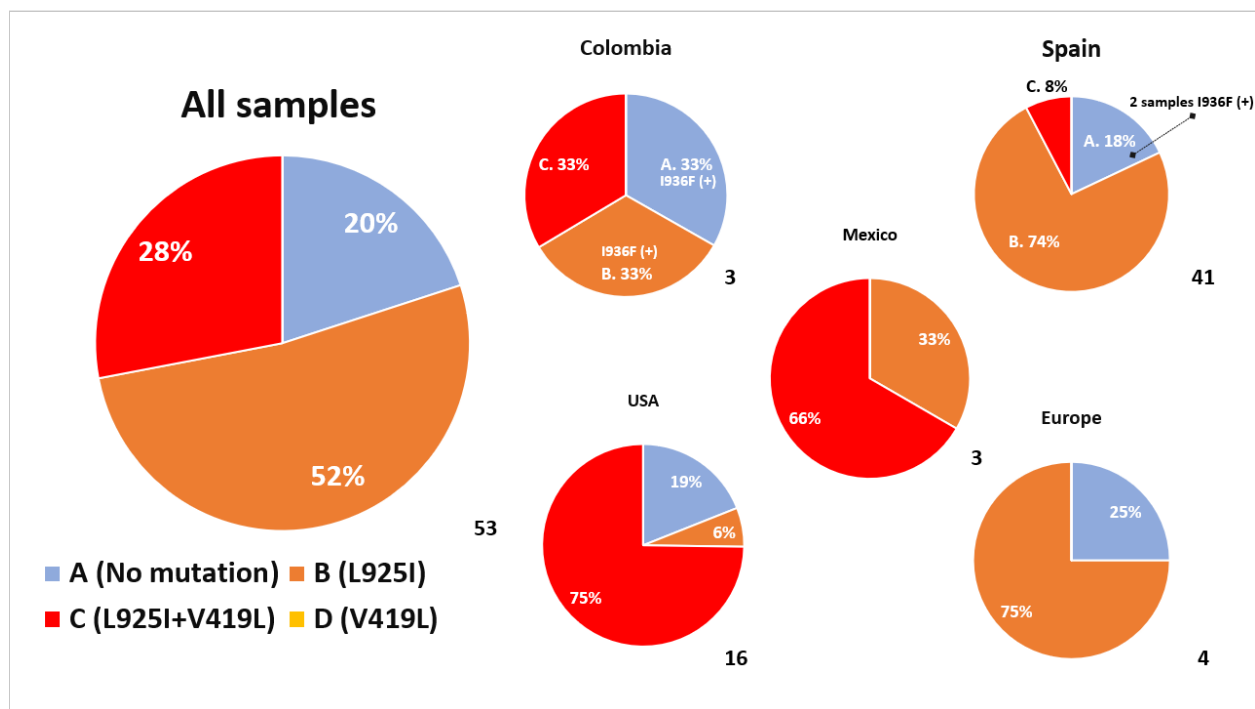


Figura 20. Haplotipos de resistencia encontrados en las muestras analizadas*.

*Las muestras europeas corresponden a 2 muestras de Suiza, 1 de República Checa y 1 de Alemania (GS). Las muestras de Suiza y de República Checa presentaron Haplotipo B, GS es susceptible.

4.4.1.1.2. Interlinker III-IV – Mutaciones detectadas en *Cimex lectularius*

En las poblaciones evaluadas, el 7,5% de las muestras presentaban una mutación en esta región. En ésta la secuencia *wild-type* ATTTTTGGCT presentaba el siguiente cambio ATTTGTGGCTC. Esta mutación estaba presente en la posición 1459 y producía un cambio de Fenilalanina a Cisteína (F1459C). De estas cinco muestras, 4 procedían de España (Madrid) y 1 de Colombia (Chiquinquirá). Las muestras de España eran del haplotipo B mientras que la muestra de Colombia tenía un haplotipo A. Todas las muestras eran homocigóticas para esta mutación. La secuencia de tipo salvaje y mutada pueden observarse en la Figura 21 y Figura 22.

```

1      I G K Q P I R E T N I Y M Y L Y F V F
227    AGATTGGAAAACAGCCAATTAGAGAAACAAATATTTATATGTATCTCTATTTTGTATTTT 286
      |||
4801   AGATTGGAAAACAGCCAATTAGAGAAACAAATATTTATATGTATCTCTATTTTGTATTTT 4860
1436   E I G K Q P I R E T N I Y M Y L Y F V F

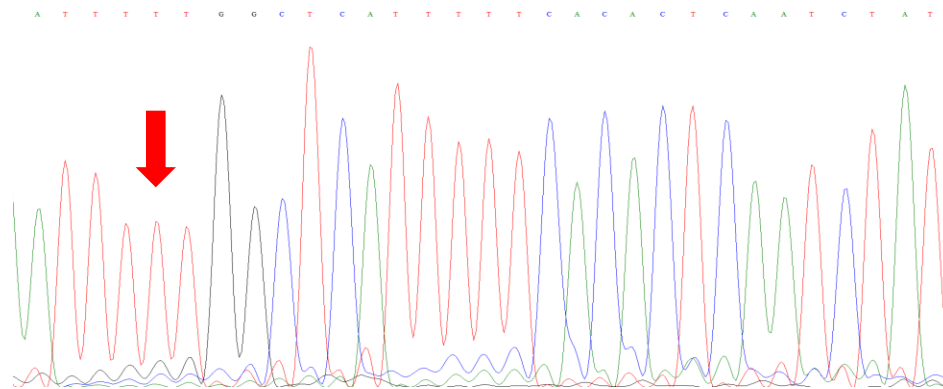
20     F I I C G S F F T L N L F I G V I I D N
287    TTATAATTGTGGCTCATTTTTCACACTCAATCTATTCATTGGTGTGATCATTGATAATT 346
      |||
4861   TTATAATTTTGGCTCATTTTTCACACTCAATCTATTCATTGGTGTGATCATTGATAATT 4920
1456   F I I F G S F F T L N L F I G V I I D N

40     F N E Q K K K
347    TCAATGAACAAAAGAAAAAG 366
      |||
4921   TCAATGAACAAAAGAAAAAG 4940
1476   F N E Q K K K

```

Figura 21. Mutación F1459C encontrada en algunas de las muestras de *Cimex lectularius* analizadas

A. Secuencia *wild type*



B. Mutación F1459C

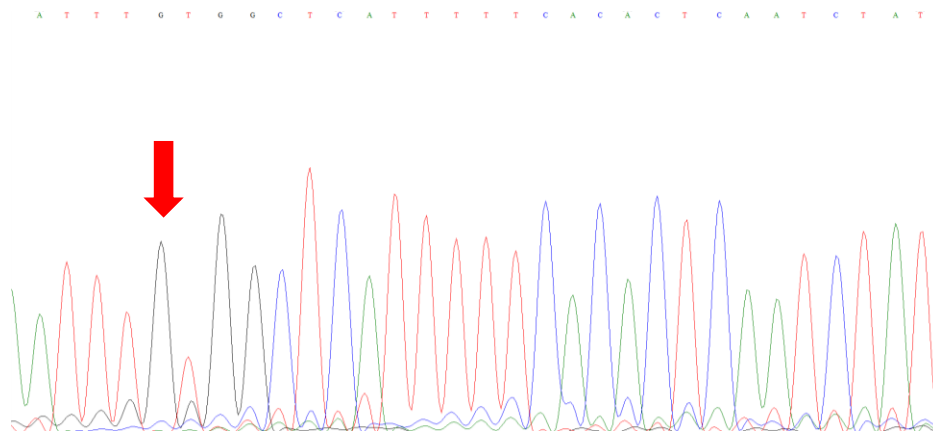


Figura 22. Cromatograma de la mutación F1459C encontrada en algunas de las muestras de *Cimex lectularius* analizadas*.

*La mutación F1459C se indica con la flecha roja. En ésta se produce un cambio de una Fenilalanina a una Cisteína

4.4.1.1.3. Interlinker I-II, Interlinker II-III e Interlinker III-IV- Mutaciones genéticas detectadas en *Cimex hemipterus*

- **Interlinker I-II - Todas las muestras.** El análisis incluyó las 34 muestras de Hong Kong y la única muestra de Colombia. En esta evaluación no se detectaron nuevas mutaciones asociadas a la resistencia. No se detectaron mutaciones en las posiciones V419L o A468T. Por otro lado, se detectaron mutaciones silenciosas en el 100% de las muestras en las posiciones A454 y K458.

- **Interlinker II-III - Todas las muestras.** Tanto en las 34 muestras de Hong Kong como en la muestra de Colombia, se detectaron mutaciones asociadas a resistencia en 3 regiones de la secuencia: M918I, L1014F, y D953G. Del mismo modo, se detectaron cuatro mutaciones silenciosas en el 100% de las muestras en las posiciones L925, K949, N950 y L436.
- **Interlinker III-IV - Todas las muestras.** Se encontró un cambio de Fenilalanina a Cisteína en la posición F1465C al comparar con *C. lectularius* (Figura 24 y Figura 23). Sólo 11 de las 35 muestras amplificaron. La mutación se encontró tanto en Hong Kong como en la muestra de Medellín. Nueve de las once muestras presentaban este cambio.

```

46      K K K Q E N F N D I I V G I F L N L T F
240     CTTTTCTTTGTTTCATTGAAATTATCAATGATCACACCAATGAATAGATTGAGTGTGAA 299
      |||||||
4940    CTTTTCTTTGTTTCATTGAAATTATCAATGATCACACCAATGAATAGATTGAGTGTGAA 4881
1482     K K K Q E N F N D I I V G I F L N L T F

26      F S G C I I F F V F Y L Y M Y I N T E R
300     AAATGAGCCACAATTATAAAAAATACAAAATAGAGATACATATAAATATTTGTTTCTCT 359
      |||||||
4880    AAATGAGCCAAAATTATAAAAAATACAAAATAGAGATACATATAAATATTTGTTTCTCT 4821
1462     F S G F I I F F V F Y L Y M Y I N T E R

6       I P Q K G I
360     AATTGGCTGTTTCCAATCT 379
      |||||||
4820    AATTGGCTGTTTCCAATCT 4801
1442     I P Q K G I E

```

Figura 23. Cambio F1465C encontrado en especímenes de *Cimex hemipterus*.

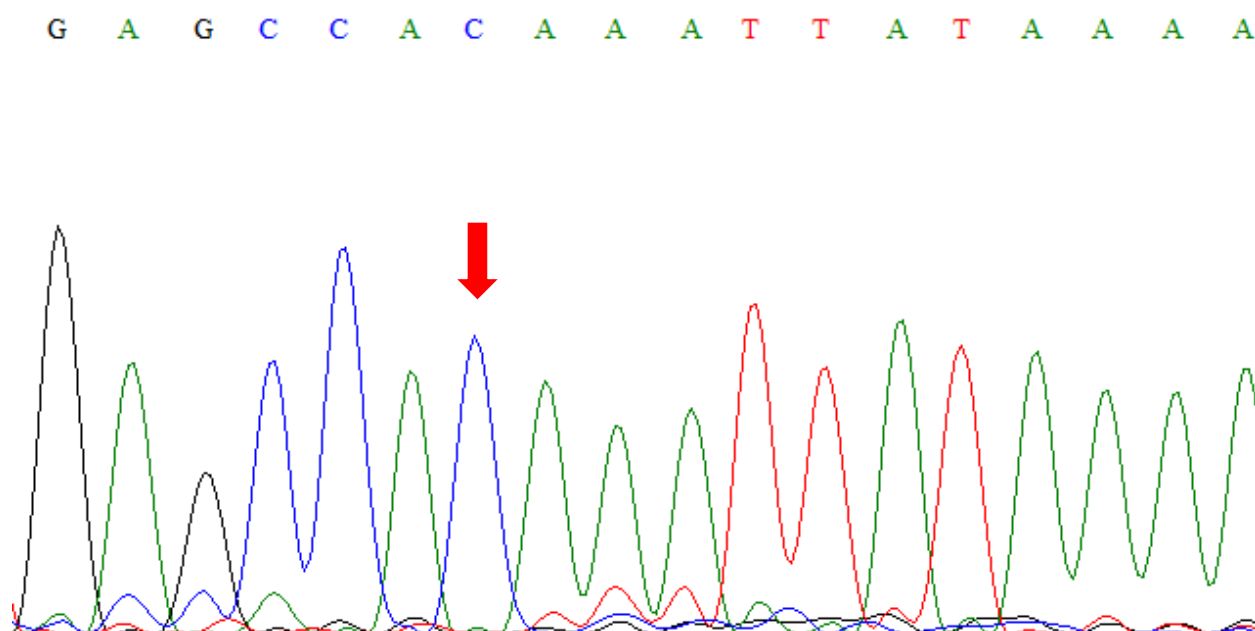


Figura 24. Cromatograma de la secuencia correspondiente al cambio F1465C encontrado en especímenes *Cimex hemipterus*.

4.4.1.2. Receptor nicotínico de acetilcolina - Subunidades Alfa y Beta

4.4.1.2.1. nAChR Subunidades Alfa y Beta – *Cimex lectularius*:

No se encontraron mutaciones asociadas a la resistencia en estas regiones. Aun así, en la subunidad alfa, se encontró una mutación silenciosa (E151) en el 10% de las muestras. Cuatro de estas muestras procedían de Estados Unidos, 2 de España (Madrid y Barcelona), y 1 de Colombia (Bogotá). Tres muestras eran heterocigotas (2 de Estados Unidos y 1 de España), y el resto eran homocigotas (1 de Colombia, 1 de España, y las otras 2 de Estados Unidos). La secuencia puede observarse en la Figura 25 y Figura 26.

```

1      A D G N Y E V T I M T K A I L H H T G K
47     CGCCGATGGGAATTATGAAGTAACGATAATGACGAAAGCTATACTCCATCACACAGGGAA 106
      |||
478    CGCCGATGGGAATTATGAAGTAACGATAATGACGAAAGCTATACTCCATCACACAGGGAA 537
114    A D G N Y E V T I M T K A I L H H T G K

21     V I W K P P A I Y K S F C E I N V E Y F
107    AGTGATTTGGAAGCCGCCGGCGATATACAAGTCGTTCTGTGAGATCAACGTTGAATACTT 166
      |||
538    AGTGATTTGGAAGCCGCCGGCGATATACAAGTCGTTCTGTGAGATCAACGTCGAATACTT 597
134    V I W K P P A I Y K S F C E I N V E Y F

41     P F D E Q T C F M K F G S W T Y D G Y L
167    CCCCTTCGACGAACAGACGTGTTTCATGAAGTTTGGATCATGGACCTACGACGGATATCT 226
      |||
598    CCCCTTCGACGAACAGACGTGTTTCATGAAGTTTGGATCATGGACCTACGACGGATATCT 657
154    P F D E Q T C F M K F G S W T Y D G Y L

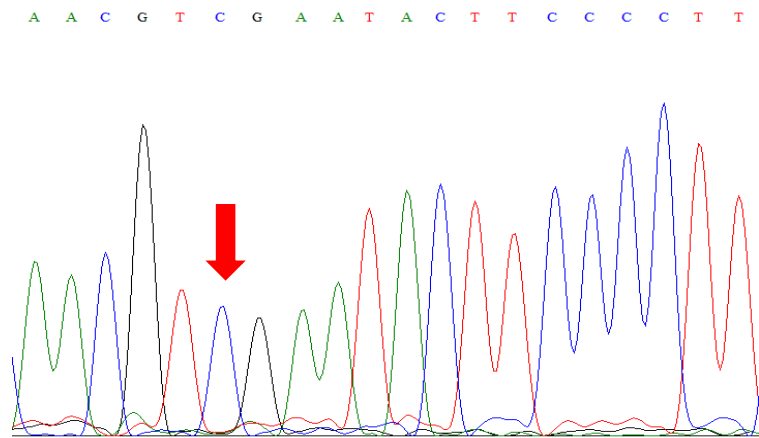
61     V
227    TGT 229
      |||
658    TGT 660
174    V

```

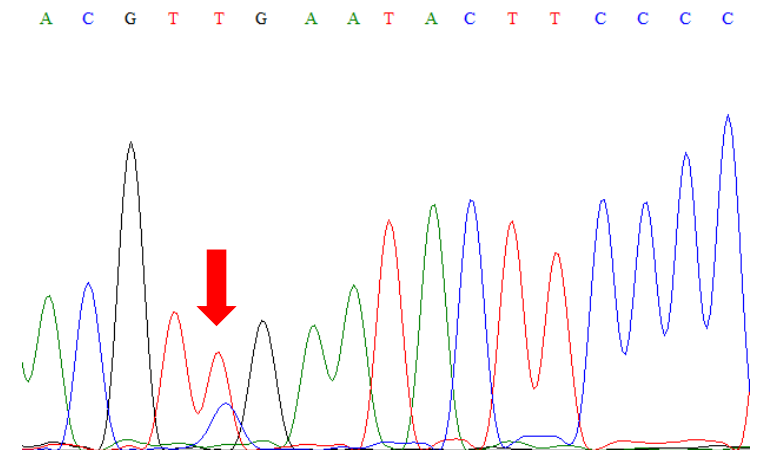
Figura 25. Mutación Silente encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de *Cimex lectularius**.

*La mutación silente se indica con el recuadro verde.

A. Secuencia *Wildtype*



B. Secuencia mutante homocigota



C. Secuencia mutante heterocigota

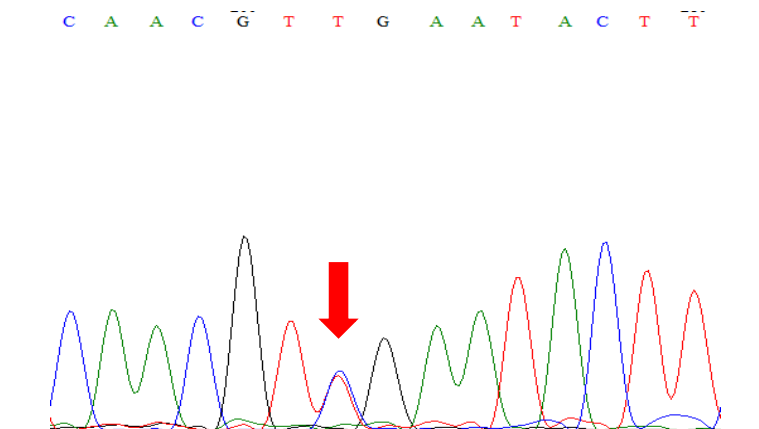


Figura 26. Mutación silente encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de *Cimex lectularius**.

*La mutación silente se indica con la flecha roja.

No se encontraron mutaciones o cambios en la región analizada con el *primer* Beta 1. En cuanto a la subunidad Beta, en 6 de las muestras analizadas, se encontró un cambio de una Glutamina a una Lisina (Q85K) utilizando el *primer* Beta 2 al comparar con *C. lectularius* susceptible (Figura 27 y Figura 28). Aun así, dadas las características del cromatograma tanto en la secuenciación *forward* como *reverse* este cambio puede deberse un error de lectura. Por lo tanto, se asume como correcta la secuencia que es idéntica a *C. lectularius* susceptible en esta región (Figura 28A). Esto significa que esta subunidad tampoco presentó mutaciones asociadas a los insecticidas.

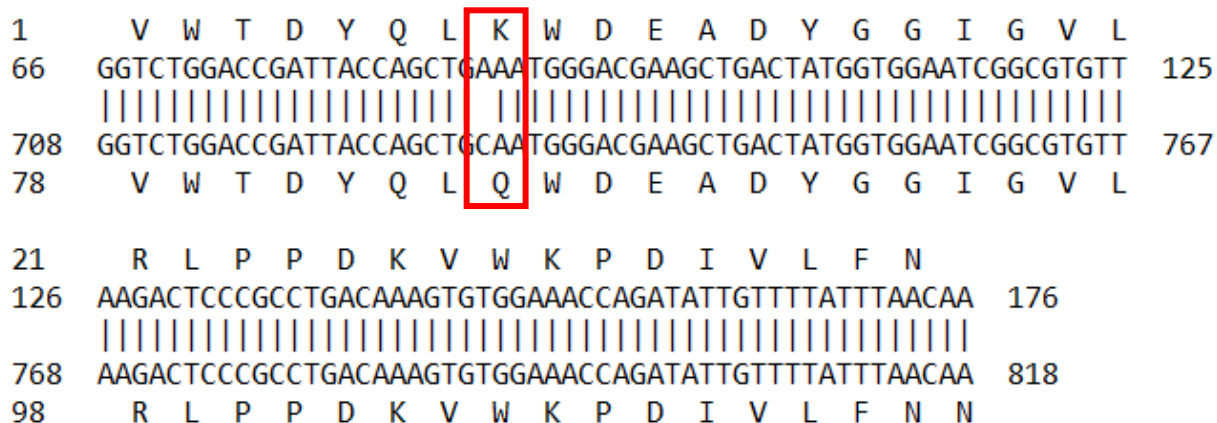


Figura 27. Cambio Q85K encontrada en el nAChR Subunidad Beta hallada en algunas de las muestras analizadas de *Cimex lectularius**.

*El cambio se indica con recuadro rojo. Es posible que se deba a un error de lectura.

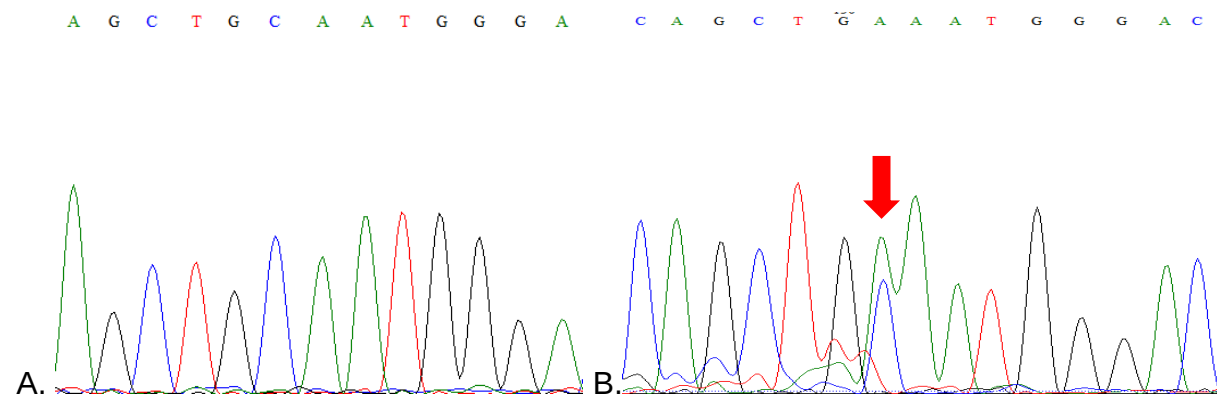


Figura 28. Secuencia sin cambios encontrada en la mayoría de muestras (Figura 28A) y secuencia *forward* (Figura 28B) correspondiente al cambio Q8K (flecha roja) encontrada en el nAChR Subunidad Beta hallada en algunas de las muestras analizadas de *Cimex lectularius*.

```

1      V W T D Y Q L Q W D E A D Y G G I G V L
66    GGTCTGGACCGATTACCAGCTGCAATGGGACGAAGCTGACTATGGTGGAATCGGCGTGT 125
      |||
708   GGTCTGGACCGATTACCAGCTGCAATGGGACGAAGCTGACTATGGTGGAATCGGCGTGT 767
78    V W T D Y Q L Q W D E A D Y G G I G V L

21    R L P P D K V W K P D I V L F N
126   AAGACTCCCGCCTGACAAAGTGTGGAAACCAGATATTGTTTTATTTAACAA 176
      |||
768   AAGACTCCCGCCTGACAAAGTGTGGAAACCAGATATTGTTTTATTTAACAA 818
98    R L P P D K V W K P D I V L F N N

```

Figura 29. Alineamiento sin el cambio Q85K encontrada en el nAChR. Esta secuencia se considera la correcta.

4.4.1.2.2. nAChR Subunidades Alfa y Beta – *Cimex hemipterus*

En la subunidad Alfa se encontraron cambios silentes en la posición G191 y V211 al comparar con *C. lectularius* (Figura 30 y Figura 31).

```

1      V D L R H M A Q T P E S D T I D L G I D
307   GTTGATCTCCGTCACATGGCGCAAACCCGGAATCCGATACGATAGACCTTGGAAATAGAT 366
      |||
659   GTTGATCTCCGTCACATGGCGCAAACCCGGAATCCGATACGATAGACCTGGGAATAGAT 718
174   V D L R H M A Q T P E S D T I D L G I D

21    L Q D Y Y L S V E W D I M K V P A V R N
367   CTTCAAGACTATTATCTATCCGTTGAATGGGATATAATGAAAGTTCCTGCTGTAGAAAC 426
      |||
719   CTTCAAGACTATTATCTATCCGTTGAATGGGATATAATGAAAGTTCCTGCAGTAGAAAC 778
194   L Q D Y Y L S V E W D I M K V P A V R N

41    E
427   GAAAA 431
      |||
779   GAAAA 783
214   E K

```

Figura 30. Cambios silentes encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de *Cimex hemipterus* al comparar con *C. lectularius**.

*Recuadros verdes indican cambios silentes en la secuencia

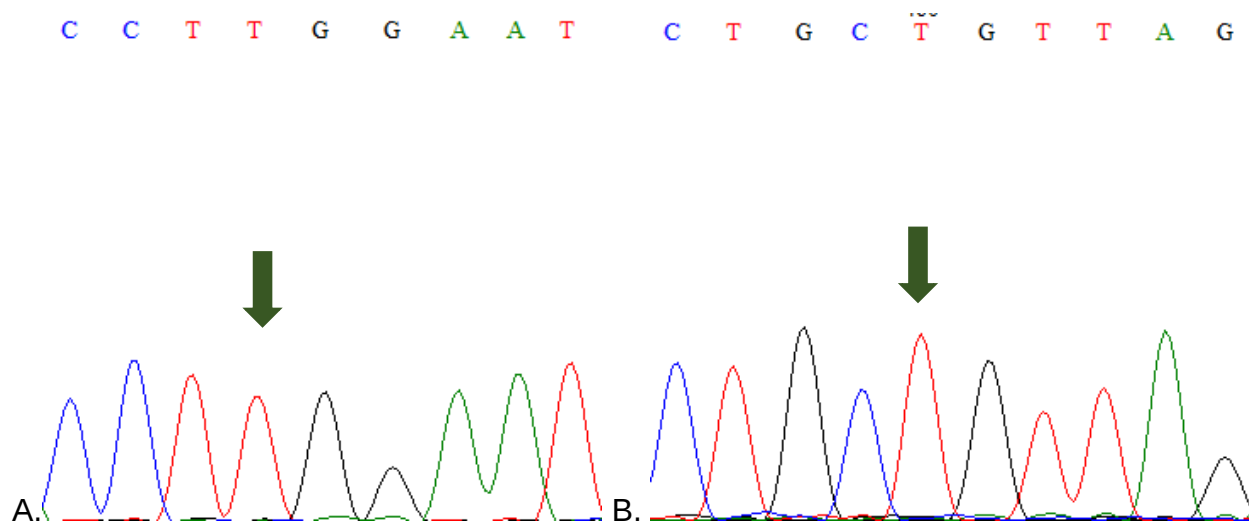


Figura 31. Cromatograma con cambios en la posición G191 (Figura 31A) y V211 (Figura 31B) silentes encontrada en el nAChR Subunidad Alfa en algunas de las muestras analizadas de *Cimex hemipterus* al comparar con *C. lectularius*

En cuanto a la subunidad Beta, durante la alineación, en la región analizada con el *primer* CH Beta 1, mediante la comparación con *C. lectularius*, se encontró un cambio silente (L59) en esta región (Figura 32A). En la región analizada con el *primer* Beta 2, se encontraron cambios silentes (G92, G95 Y G101) y un cambio que representaría un cambio de una Valina a una Guanina (V104G) (Figura 32B y Figura 33). De manera similar a lo encontrado en la subunidad Beta de *C. lectularius*, este cambio se explicaría por un error de lectura dada la calidad de la secuencia en el sitio del cambio (Figura 33A). Esta mala calidad se encontró incluso en las muestras cuya secuencia era idéntica a *C. lectularius* susceptible en esa región (V104V) (Figura 33B). Por lo tanto, esa última secuencia (Figura 33B), dada su similitud con la secuencia de *C. lectularius* susceptible (Figura 33B y Figura 34) se asume como correcta. Los cromatogramas de los cambios silentes pueden observarse en la Figura 35 y Figura 36.

A. Cambio en la región analizada con el *primer* CH Beta 1

1	N	M	T	Q	K	V	D	V	R	F	G	L	A	F	V	Q	L	I	N	V
1	AACATGACCCAGAAAGTAGATGTCCGTTTTGGCCTAGCATTTGTACAACTTATAAACGTC															60				
604	AACATGACCCAGAAAGTAGATGTCCGTTTTGGCCTAGCATTTGTACAGCTTATAAACGTC															663				
43	N	M	T	Q	K	V	D	V	R	F	G	L	A	F	V	Q	L	I	N	V

B. Cambios en la región analizada con el *primer* Beta 2

1	V	W	T	D	Y	Q	L	Q	W	D	E	A	D	Y	G	G	I	G	V	L
27	GGTCTGGACCGATTACCAGCTGCAATGGGACGAAGCTGACTACGGTGGAAATTGGCGTGTT															86				
708	GGTCTGGACCGATTACCAGCTGCAATGGGACGAAGCTGACTATGGTGGAAATCGGCGTGTT															767				
78	V	W	T	D	Y	Q	L	Q	W	D	E	A	D	Y	G	G	I	G	V	L

21	R	L	P	P	D	K	G	W	K	P	
87	AAGACTCCACCTGACAAAGGGTGGAAACCAGA										119
768	AAGACTCCGCGCTGACAAAGTGTGGAAACCAGA										800
98	R	L	P	P	D	K	V	W	K	P	D

Figura 32. Cambios encontrados en el nAChR Subunidad Beta en algunas de las muestras analizadas de *Cimex hemipterus* (V104G) *.

*El cambio V104G se indica con recuadro rojo. Los recuadros verdes indican cambios silentes en la secuencia. El cambio V104G se debería a un error de lectura.

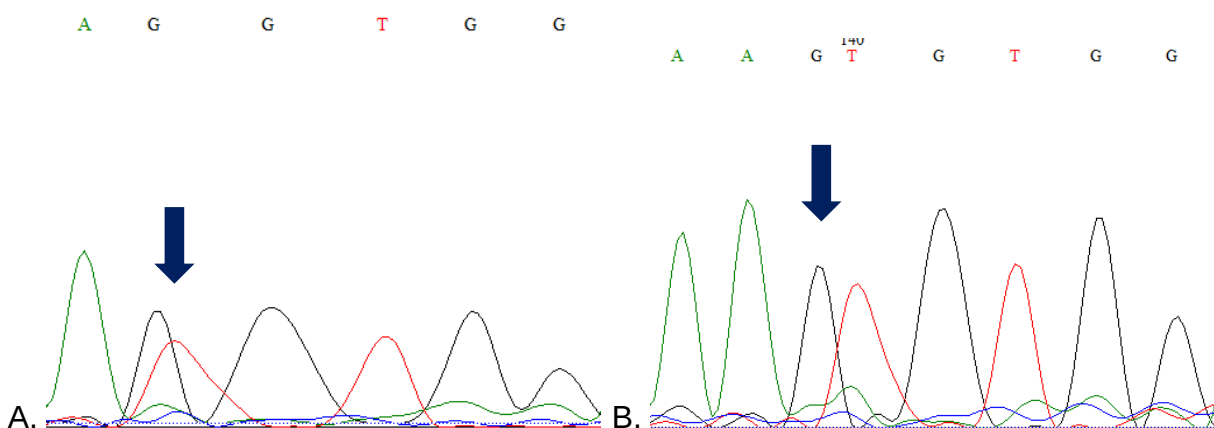


Figura 33. Error de lectura que representa un cambio V104G en el nAChR Subunidad Beta en algunas de las muestras analizadas de *Cimex hemipterus**.

*La región correspondiente al error de lectura se indica con flecha azul.

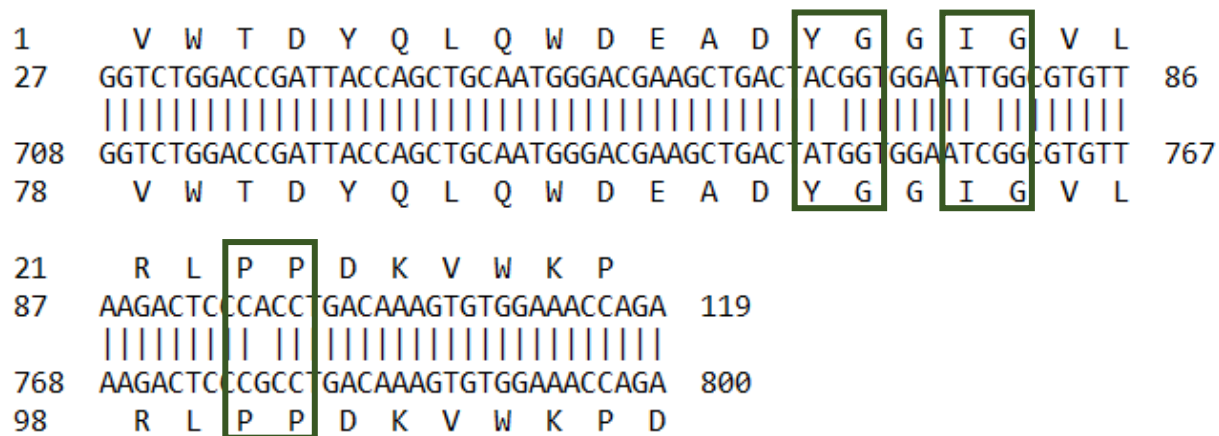


Figura 34. Alineamiento comparando *Cimex hemipterus* y *Cimex lectularius* con el primer CH Beta 2.

*Los lugares que presentan cambios silentes (recuadro verde) no presentan errores de lectura.

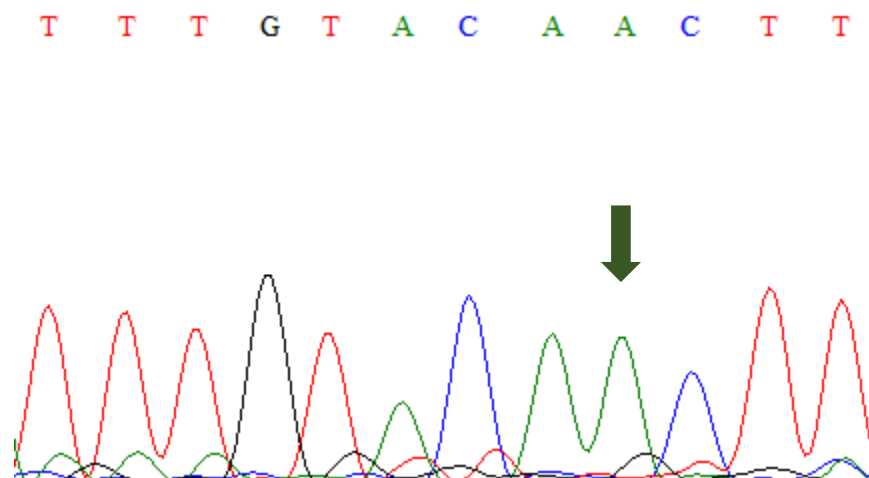


Figura 35. Cromatogramas de los cambios silentes de la region analizada de la subunidad Alfa (L59) comparando *Cimex hemipterus* y *Cimex lectularius*.

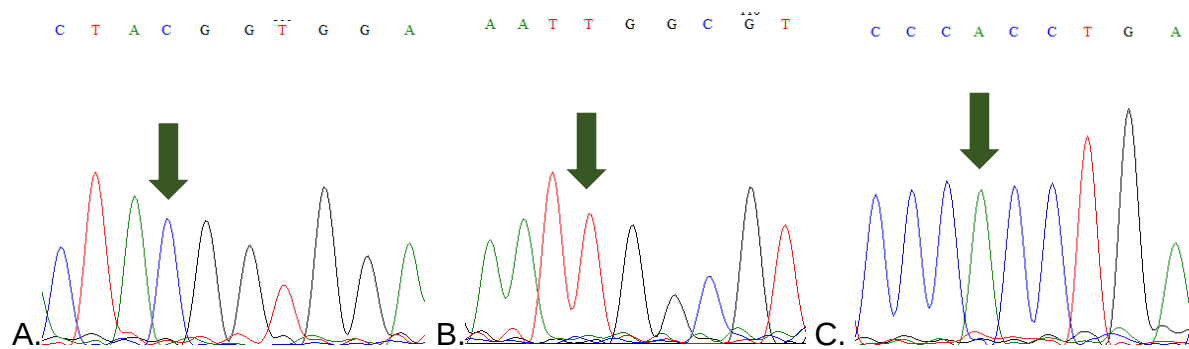


Figura 36. Cromatogramas de los cambios silentes de las regiones analizadas de las subunidades Beta (G92 en la Figura 36A, G95 en la Figura 36B y P101 en la Figura 36C) comparando *Cimex hemipterus* y *Cimex lectularius*.

4.4.1.3. Resumen gráfico de las mutaciones encontradas en el gen VGSC en el presente estudio asociadas resistencia a los insecticidas

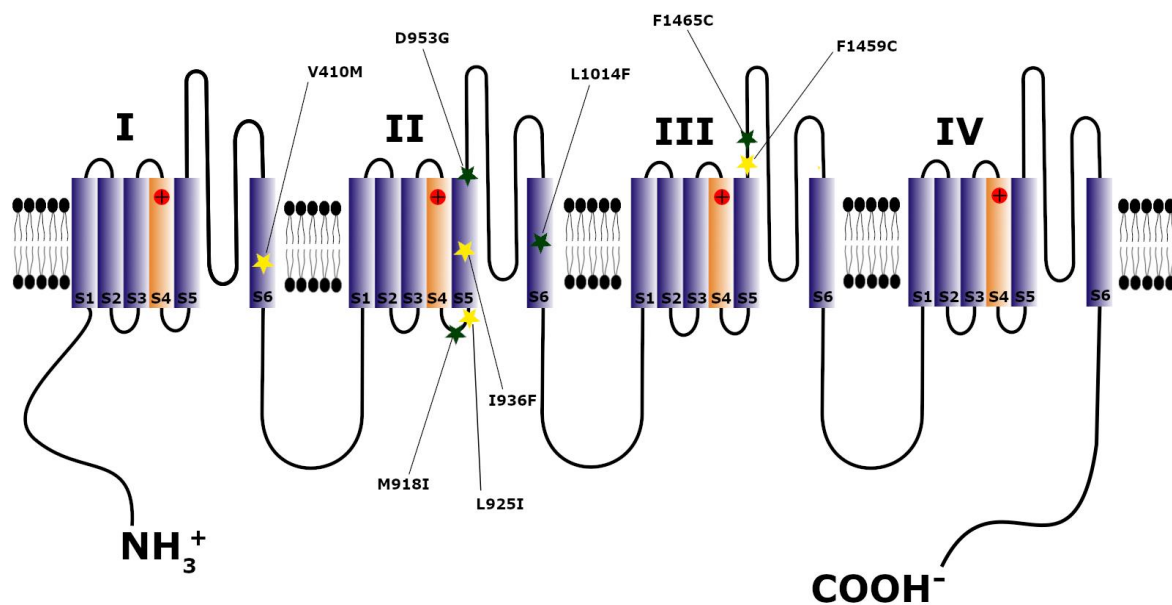


Figura 37. Resumen gráfico de las mutaciones del gen VGSC en *Cimex hemipterus* (estrellas verdes) y *Cimex lectularius* (estrellas amarillas) encontradas en este estudio.

4.4.1.4. Red gráfica de los haplotipos de resistencia encontradas en el gen VGSC en el presente estudio asociadas resistencia a los insecticidas

Al realizar un análisis mediante la red de haplotipos utilizando los genes COI y 16S concatenados, se encuentra una amplia distribución de resistencia en las cepas analizadas, generándose dos grupos amplios de *C. lectularius* y varios grupos pequeños en *C. hemipterus* (Figura 38). Los haplotipos de resistencia son los siguientes: A (sin mutación), B (L925I), C (V419L y L925I), D (V419L), E (A+F1459C), F (B+F1459C), G (C+F1459C), H (A+F1459C+I936F), I (A+I936F), J (*C. hemipterus* - 4 mutaciones en Interlinker II-III), K (*C. hemipterus* - 4 mutaciones en Interlinker II-III + F1465C). Pero estas mutaciones se encuentran distribuidas a través de las regiones.

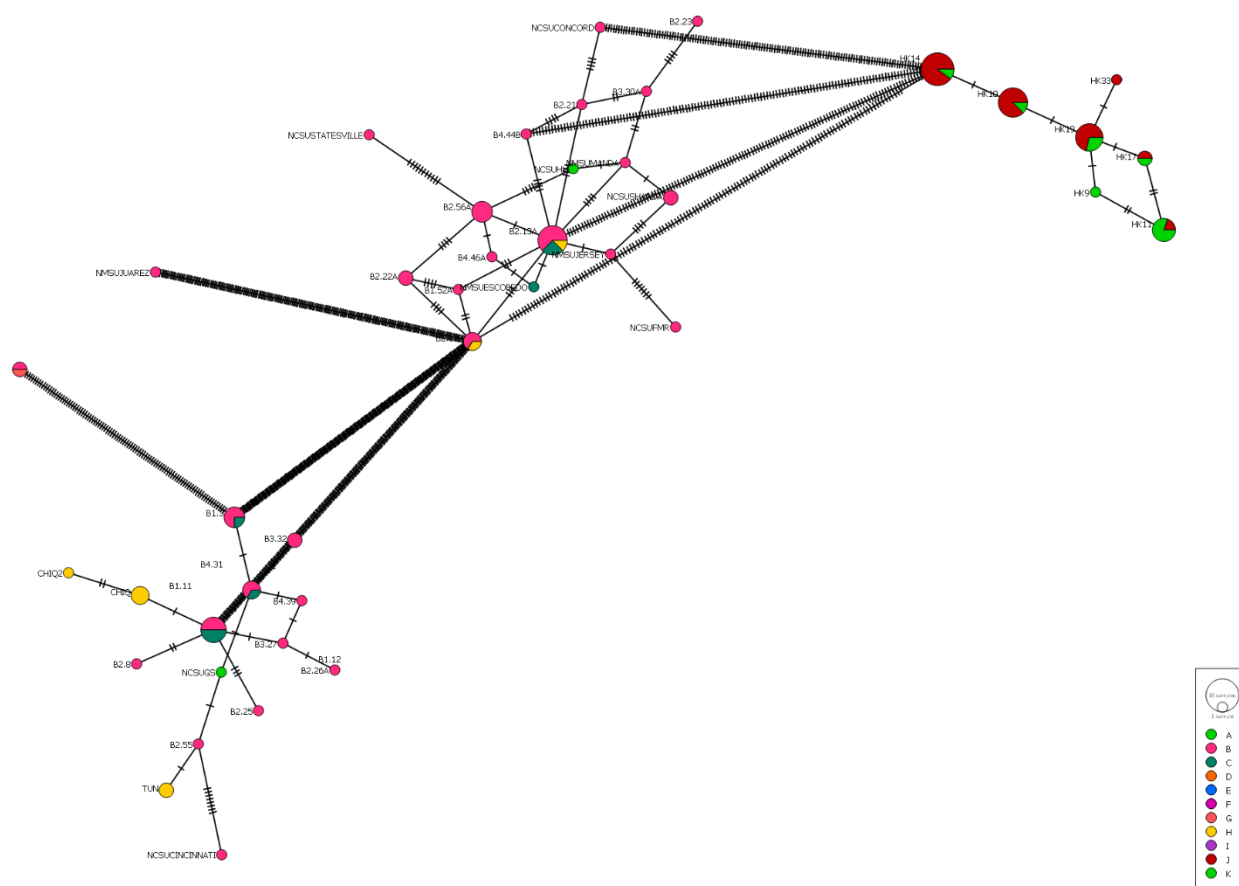


Figura 38. Red de haplotipos de resistencia por cambios en el gen VGSC en encontradas en este estudio.

4.4.2. Resistencia Metabólica a los Insecticidas en cepas de *Cimex lectularius* (Estados Unidos) y *Cimex hemipterus* (Hong Kong)

Se evaluaron los tres grupos de enzimas (esterasas, transferasas S de glutatión y complejo P450). Se puede afirmar que, teniendo en cuenta los resultados moleculares, todas las muestras presentaron al menos un mecanismo de resistencia. De las 23 cepas analizadas, 7 tenían una mayor actividad de las enzimas P450 (4 con corrección del valor p), 5 tenían una mayor actividad de las esterasas (3 con corrección del valor p), y 3 tenían una mayor actividad de las transferasas S de glutatión (2 con corrección del valor p) con diferencias estadísticamente significativas, las cuales se encuentran denotadas en la Figura 39, Figura 40, y Figura 41 con **asteriscos** según el test de Dunnett. Así mismo, se marcaron con un recuadro rojo tras la corrección estadística.

En la Tabla 6, estos resultados se marcaron con color amarillo (valor p en naranja) y en negrilla según el test de Dunnett y con un recuadro rojo tras la corrección estadística.

En la Figura 39, Figura 40, y Figura 41, además del asterisco, se representan con colores las cepas o haplotipos: en gris la cepa Harlan. En azul se denota el haplotipo A, en naranja se simboliza el haplotipo B y en rojo se representa el haplotipo C. En lila las cepas de las chinches de cama tropicales.

En ambas (Figura 39, Figura 40 y Figura 41 y Tabla 6) los resultados moleculares y metabólicos de dicha evaluación están integrados y pueden observarse de manera más detallada en cada una de las cepas. De manera interesante no todas las poblaciones asociadas a granjas de pollos presentaron niveles de resistencia metabólica, pero si se encontraron cambios en el sitio blanco de insecticidas (Haplotipo C). Una caracterización adicional de las cepas con año y lugar de captura puede observarse en el Anexo L. Los resultados del test de Dunnett (con las correcciones estadísticas) pueden observarse en el Anexo M.

.

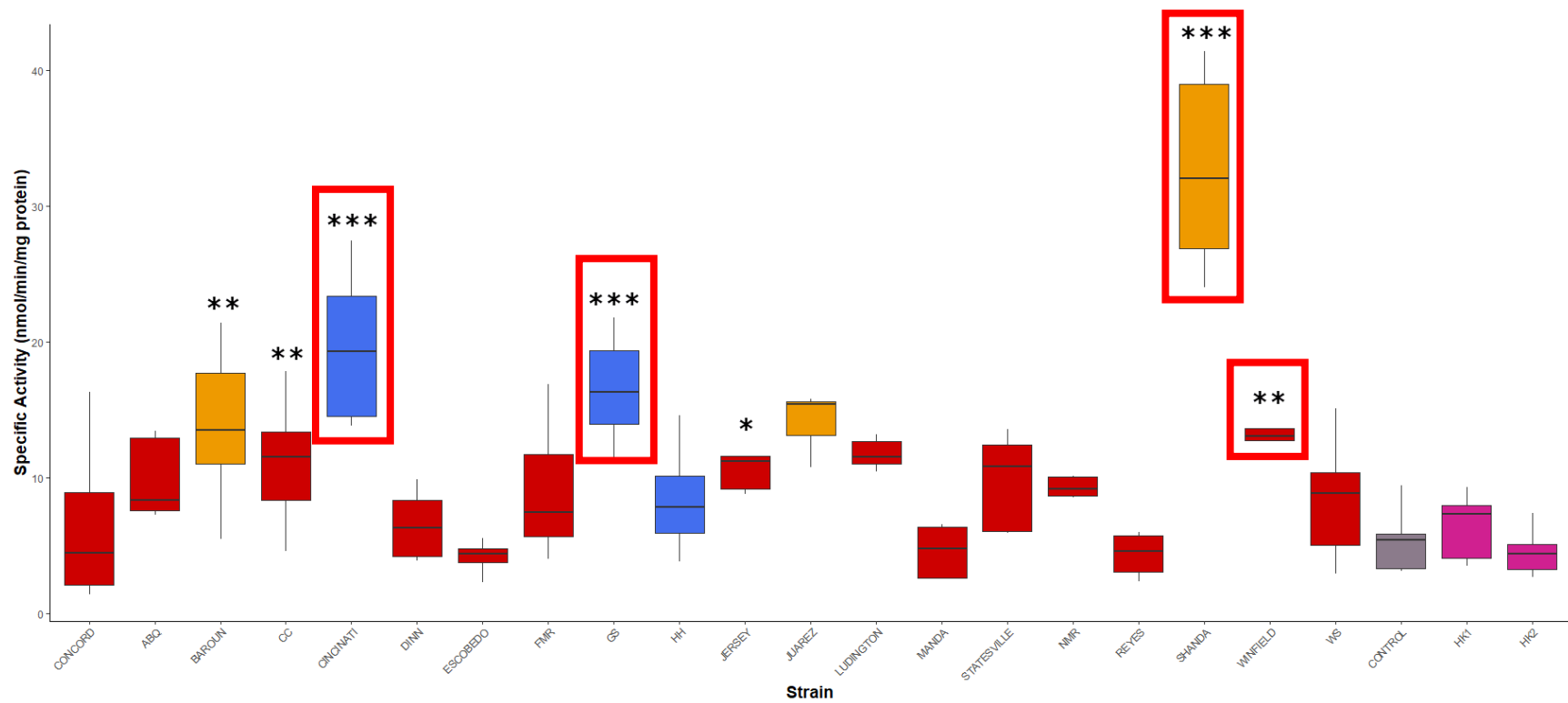


Figura 39. Niveles de actividad específica de enzimas de detoxificación P450 comparadas con la Cepa Harlan.

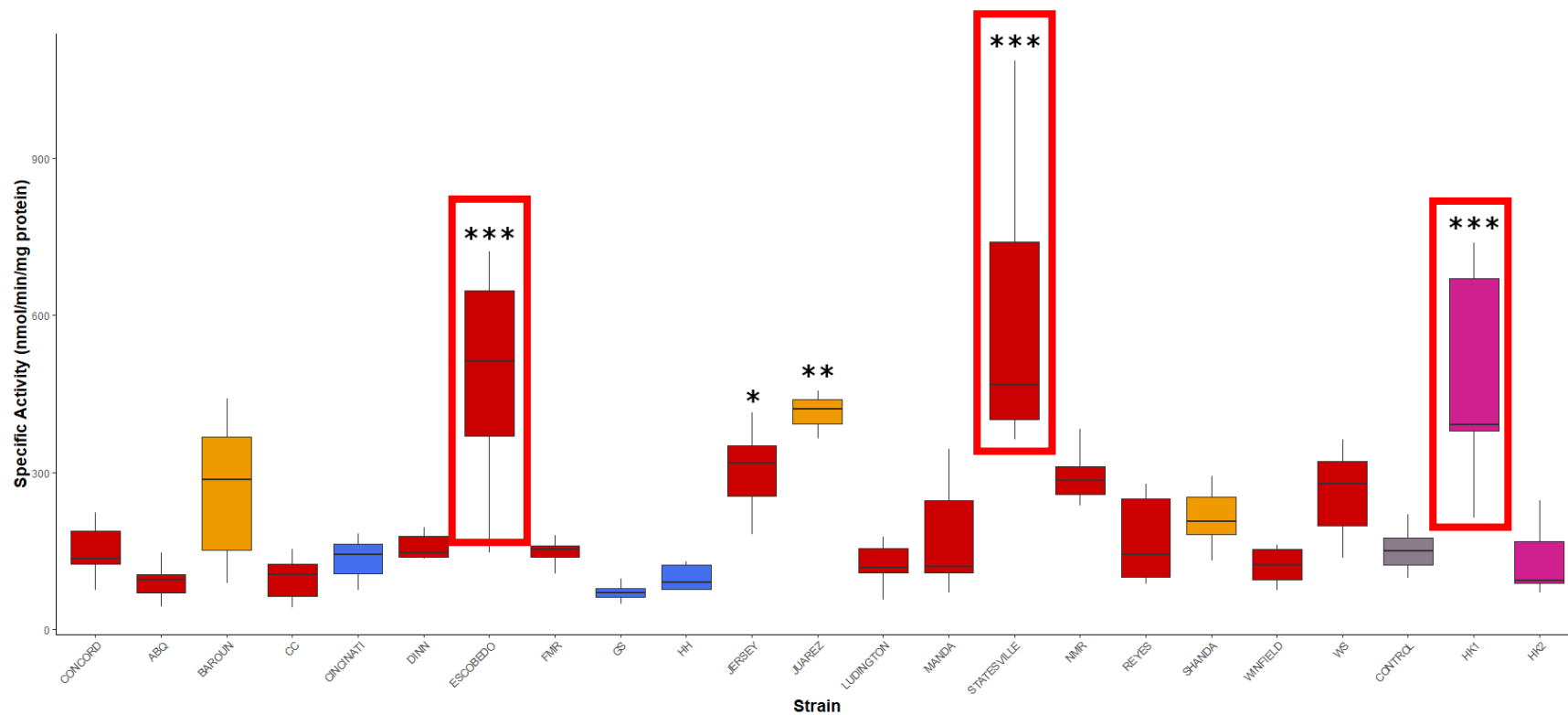


Figura 40. Niveles de actividad específica de enzimas de detoxificación Esterasas comparadas con la Ceba Harlan.

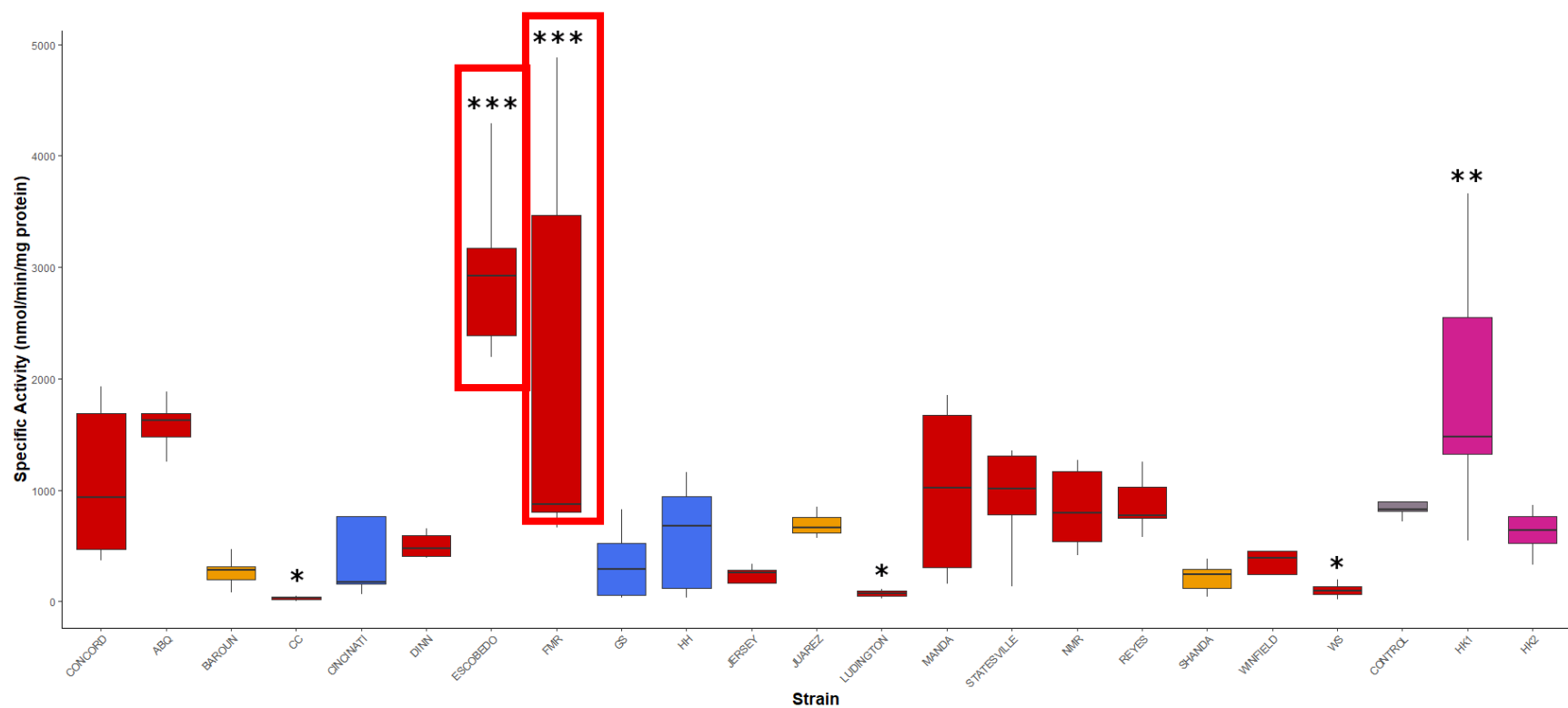


Figura 41. Niveles de actividad específica de enzimas de detoxificación Transferasas S de Glutatión comparadas con la Cepa Harlan. ...

Tabla 6. Caracterización de resistencia molecular y metabólica de las cepas analizadas en este estudio.

Cepa	Haplotipo	Actividad relativa de esterasas	Actividad relativa de Transferasas	Actividad relativa del complejo P450	Especie	Origen
		Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan		
		<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor		
Harlan	A	Línea base	Línea base	Línea base	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
Albuquerque	C	Más baja	Más alta	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		0,58	1,81	1,76		
		0,8242	0,0692	0,4087		
Manda	C	Similar	Similar	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		1,03	1,11	0,84		
		1,0000	1,0000	1,0000		
Reyes	C	Similar	Similar	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		1,04	0,85	0,92		
		1,0000	1,0000	1,000		
Juarez	B	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		2,53	0,79	2,55		
		0,0036	1,0000	0,0847		

Cepa	Haplotipo	Actividad relativa de esterasas	Actividad relativa de Transferasas	Actividad relativa del complejo P450	Especie	Origen
		Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan		
		<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor		
Escobedo	C	Más alta	Más alta	Más baja	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		3,06	3,35	0,84		
		<0,001	<0,001	1,000		
Dinn	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		0,97	0,58	1,18		
		1,000	0,9067	1,000		
NMR	C	Similar	Similar	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	NMSU
		1,07	0,98	0,88		
		0,0874	1,0000	0,6107		
Cincinnati	A	Similar	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,89	0,42	3,57		
		1,0000	0,4005	<0,001		
HH	A	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,65	0,70	1,53		
		0,9432	0,9900	0,9024		

Cepa	Haplotipo	Actividad relativa de esterasas	Actividad relativa de Transferasas	Actividad relativa del complejo P450	Especie	Origen
		Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan		
		<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor		
GS	A	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,43	0,37	3,05		
		0,4221	0,3200	<0.001		
WS	C	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		1,63	0,11	1,54		
		0,2761	0,0326	0,8847		
Winfield	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,81	0,13	2,58		
		1,0000	0,3875	0,0019		
Shanda	B	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		1,29	0,22	5,83		
		0,9925	0,1221	<0,001		
FMR	C	Similar	Más alta	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,92	2,22	1,68		
		1,000	0,0005	0,6379		

Cepa	Haplotipo	Actividad relativa de esterasas	Actividad relativa de Transferasas	Actividad relativa del complejo P450	Especie	Origen
		Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan		
		<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor		
Statesville	C	Más alta	Similar	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		3,61	1,07	1,91		
		<0,001	1,0000	0,2384		
CC	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,60	0,04	2,52		
		0,8591	0,0154	0,0031		
Jersey	C	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		1,87	0,27	2,21		
		0,0374	0,1409	0,0382		
Beroun	B	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		1,62	0,36	2,49		
		0,3084	0,2684	0,0039		

Cepa	Haplotipo	Actividad relativa de esterasas	Actividad relativa de Transferasas	Actividad relativa del complejo P450	Especie	Origen
		Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan	Veces comparada con Harlan		
		<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor	<i>p</i> -valor		
Concord	C	Similar	Más alta	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	NCSU
		0,94	1,19	1,27		
		1,000	0,12	1,000		
Ludington	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	Rose Pest Solutions
		0,75	0,08	2,05		
		0.9984	0,0228	0,1084		
Cimex hemipterus						
Hong Kong 1	3 mutations in II-III	Más alta	Más alta	Más alta	<i>Cimex hemipterus</i>	Hong Kong
		2,87	2,07	1,35		
		<0,001	0,0040	0,9986		
Hong Kong 2	3 mutations in II-III	Más baja	Más baja	Similar	<i>Cimex hemipterus</i>	Hong Kong
		0,76	0,79	0,83		
		0,9991	0,05	1,0000		

*Negrilla denota diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor <0.05).

4.5. RESULTADOS DE LAS ENCUESTAS A LAS EMPRESAS DE CONTROL

4.5.1. Resultados generales

De las más de 900 encuestas enviadas (aproximadamente 500 en Colombia y 400 en España), sólo 14 encuestas fueron contestadas en España y 17 encuestas en Colombia (Figura 42 y Figura 43). La mayoría de las empresas que contestaron tenían menos de 20 empleados, excepto tres en Colombia que tenían más de 50 y una en España que tenía más de 80. Las ECMPs de Colombia tenían en promedio 12,7 años de experiencia ($DE \pm 11,6$ años) con una mediana de 10 años. En España, las empresas tenían en promedio 23 años de experiencia ($DE \pm 15,5$ años). Una alta proporción de estas empresas, tanto en Colombia como en España han tenido que realizar intervenciones contra las chinches de cama. En Colombia, 16 de las empresas (88,2%) han tenido que realizar estas intervenciones (una no trabajaba con las chinches de cama en el momento de realizar esta encuesta). En España, el 100% de las empresas que contestaron el cuestionario han tenido que intervenir esta plaga.

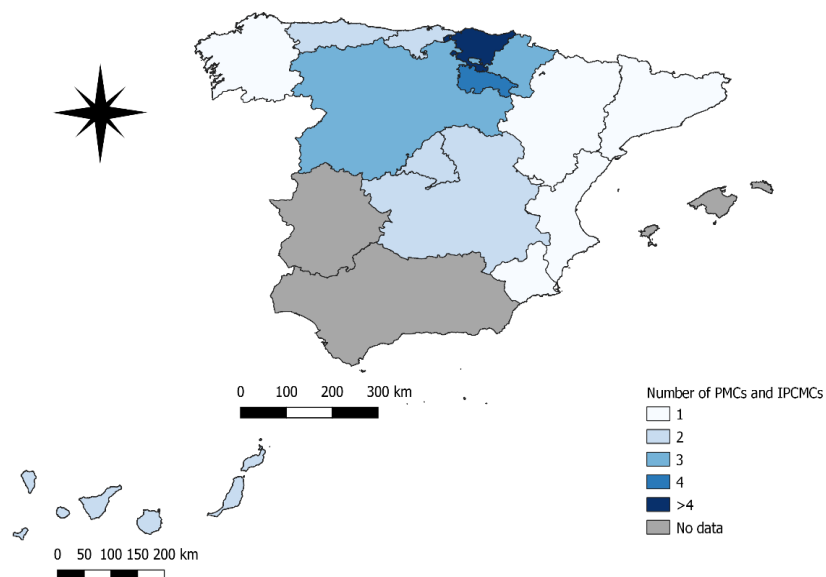


Figura 42. Comunidades autónomas españolas donde trabajan las Empresas de Control de Plagas que contestaron el cuestionario.

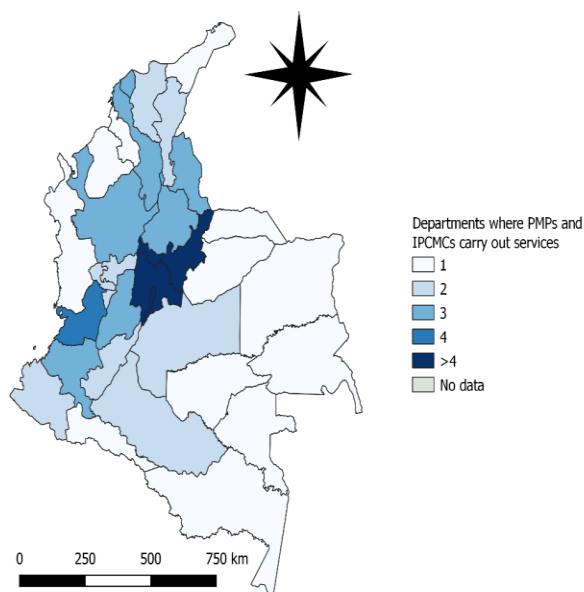


Figura 43. Departamentos colombianos donde trabajan las Empresas de Control de Plagas que contestaron el cuestionario.

Al analizar esta encuesta se encontraron múltiples debilidades y fortalezas. Las fortalezas encontradas en Colombia incluyen: el uso de variadas intervenciones de control a un mismo tiempo para hacer frente a la infestación (aproximación multipinza); la capacidad de usar aproximaciones térmicas o químicas, así como una gran cantidad de métodos de aplicación como gasificación, inmersión y nebulización. En cuanto a las debilidades encontradas, se evidenció que pocas empresas reportaban el utilizar varias oportunidades para realizar monitoreo de los habitáculos, viviendas o establecimientos afectados; así mismo pocas reportaban el enseñar el *know-how* a los pacientes. Por el contrario, muchas empresas solo reportaban utilizar la inspección visual y la mayoría de las empresas colombianas reportaban utilizar solo insecticidas; así mismo, algunas no reportaban realizar un monitoreo post intervención.

En España, una situación similar fue encontrada. Aún así, además de las ya mencionadas, se encontraron otras fortalezas, como el uso de tierra de diatomeas y el uso de perros rastreadores junto a la inspección visual. El uso de caninos, a pesar de

que tienen una proporción importante de falsos positivos y de falsos negativos incluso estando certificados, puede ser una herramienta importante en la detección de infestaciones crípticas (693). Adicionalmente, a diferencia de Colombia, el enseñar el *know-how* a los pacientes, el uso de varias visitas de monitoreo, la repetición de las medidas de control se reportó en una gran proporción de estas empresas. El uso de la tierra de diatomeas y el uso de perros rastreadores fueron las diferencias claves encontradas entre las empresas españolas y las colombianas.

De esa manera, en Colombia especialmente, el uso de esas herramientas (tierra de diatomeas, o idealmente polvo de sílica, y perros rastreadores) puede ser considerado para detectar, controlar y seguir las potenciales infestaciones; aún así debe manifestarse que se ha encontrado que la tierra de diatomeas es poco eficaz (598) y el uso de polvos de sílica sería más recomendable para ambos países.

También sería interesante desarrollar guías comunes en ambos países, con actualizaciones regulares, para aproximarse a las diferentes infestaciones, no solo con respecto a la forma de detección sino también forma y frecuencia de monitoreo, cómo caracterizar la gravedad de la infestación, cómo reportar la sospecha o la posible ocurrencia de resistencia en las infestaciones, entre otras. Más aún, se debe procurar por una integración importante con los servicios de información geográfica en aras de generar mapas epidemiológicos de distribución y riesgo, lo que puede llegar a ser beneficioso para dirigir las acciones de control y prevención sino también intensificar la vigilancia lo que beneficiaría a los pacientes y a las ECMPs, dado que podría llegar a reducir el riesgo de erradicaciones y eliminaciones ineficientes. Así mismo, se recomienda el uso de varias visitas para determinar el éxito o falla de la intervención, así como el uso de sílica para reducir la posibilidad de fallos, nuevas proliferaciones y de generar resistencia.

4.5.2. Zonas y estratos sociales de las Intervenciones

Con respecto a las áreas de acción de las empresas colombianas que realizaron intervenciones, 8 lo hicieron en áreas urbanas (47,1%), 3 en áreas peri-urbanas (17,6%), 4 en áreas rural (23,5%), y 6 las realizaron en todas estas áreas (35,3%).

En España, una situación relativamente diferente fue encontrada. En este país, 13 de las empresas realizaron intervenciones en áreas urbanas (92,9%), 4 lo hicieron en un contexto peri-urbano (28,6%), 2 intervinieron infestaciones en el área rural (14,3%), y sólo 1 lo hizo en todas las áreas (7,1%) (Figura 44). Como se mencionó previamente, las definiciones para las diferentes áreas fueron usadas de la misma forma en ambos países.

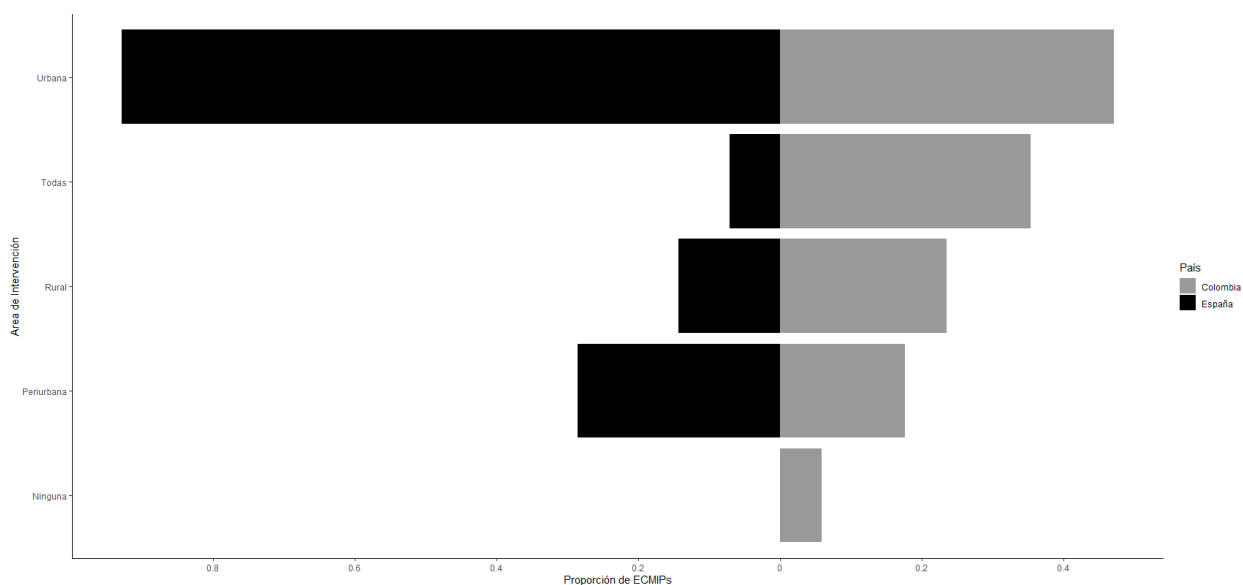


Figura 44. Lugares de intervención de infestaciones de las chinches de cama.

Según las respuestas registradas en los cuestionarios, todos los estratos sociales fueron intervenidos. De esa manera, incluso cuando la forma en que los estratos sociales son clasificados es diferente y basada en disímiles patrones en ambos países, puede decirse que todos y cada uno de los estrados sociales pueden sufrir la carga de esta infestación, desde la clase más baja a la más alta.

En Colombia, estas intervenciones fueron hechas por el siguiente número de compañías: Estrato 1: 3 (17,6%), Estrato 2: 6 (35,3%), Estrato 3: 8 (47,1%), Estrato 4: 5 (29,4%), Estrato 5: 3 (17,6%), Estrato 6: 5 (29,4%), y todos los estratos sociales: 3 (17,6%). En España, algo similar fue encontrado, donde 3 ECMPs intervinieron infestaciones en el Estrato I (21,4%), 4 en el Estrato II (28,6%), 3 en el Estrato III (21,4%), 5 en el Estrato IV (35,7%), 1 en el Estrato VI (7,1%), 5 en el Estrato VII (35,7%), 6 en el Estrato IX (42,9%), 6 en el Estrato X (42,9%), 3 en el Estrato XIII (21,4%), y 7 en todos los Estratos (50%)

4.5.3. Número de intervenciones en una sola infestación

En Colombia, 13 compañías (76,5%) tuvieron que intervenir más de una vez la misma infestación: la mayoría tuvo que intervenir un máximo de 2 veces (10 compañías, 58,8%; una de estas compañías en su protocolo tiene 2 intervenciones planeadas), 2 (11,8%) tuvieron que intervenir 3 veces; y 1 (5,9%) tuvo que intervenir 5 veces. Por otro lado, el número de compañías en España que reportaron este hecho fue el mismo, aunque con una proporción mayor (92,9%). En ese sentido, debe decirse que, a diferencia de Colombia, una mayor cantidad de empresas tienen planeadas dentro de sus protocolos de intervención varias intervenciones (en total 4). Teniendo en cuenta lo dicho hasta aquí, los resultados fueron los siguientes: dos veces 7 compañías (50%), tres veces 2 compañías (14,3%), cuatro veces 1 compañía (7,1%), cinco veces 3 compañías (21,4%), y finalmente 1 empresa tuvo que intervenir la misma infestación 10 veces debido a que las chinches de cama se habían escondido detrás de un revestimiento de madera. Por otra parte, en España 6 compañías reportaron un monitoreo post intervención, mientras que en Colombia sólo 3. Estas visitas protocolarias se realizaban a los 15 días de la intervención en ambos países.

4.5.4. Abundancia de las chinches de cama

En este aspecto, se hicieron dos preguntas relacionadas. La primera fue con respecto a la abundancia o nivel de infestación en el país donde las empresas realizan su labor, y la segunda, la opinión con respecto a la presencia de las chinches de cama en la región donde las compañías trabajan (Figura 45).

En cuanto a las encuestas colombianas, 5 pensaron que la presencia era muy rara (29,4%), 4 pensaron que eran raras (23,5%), 6 pensaron que eran comunes (35,3%), y 1 muy comunes (5,9%). A nivel de país, 2 pensaron que las chinches de cama eran muy raras (11,8%), 3 raras (17,6%), 7 comunes (41,2%), y 5 muy comunes (29,4%).

En España, la distribución fue diferente: 3 compañías (21,4%), pensaron que eran raras, 9 pensaron que eran comunes (64,3%), y en 1 pensaron que eran muy comunes (7,1%). Una compañía (7,1%) refirió que, en su experiencia, la abundancia de chinches de cama

depende de la temporada. En cuanto a nivel de país, 3 pensaron que eran raras (21,4%), 9 pensaron que eran comunes (64,3%), y 2 muy comunes (14,3%).

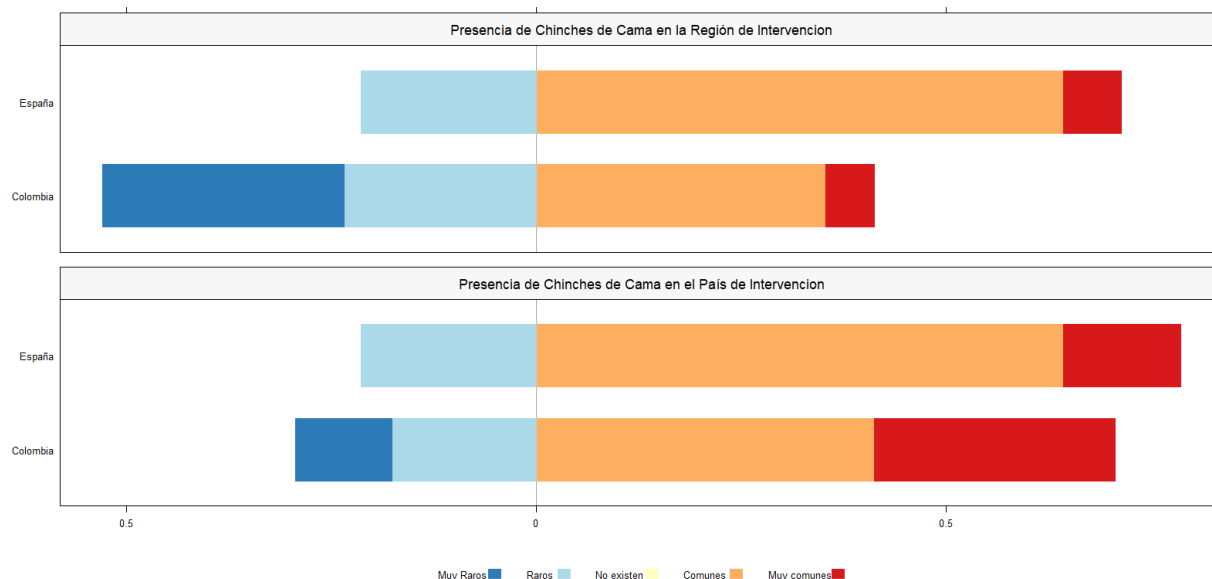


Figura 45. Presencia de chinches de cama en la región o país de intervención de acuerdo con la opinión de las ECMPs.

4.5.5. Aumento en el número de infestaciones por las chinches de cama

De acuerdo con las opiniones de las empresas en ambos países con respecto a la percepción de aumento en el número de infestaciones, los resultados fueron los siguientes. En Colombia, 10 consideraron que las chinches de cama eran más comunes ahora (58,8%), 3 pensaron que tal vez eran más comunes (17,6%) y 4 consideraron que el nivel de infestación no había aumentado (23,5%) (Figura 46).

Por otro lado, en España, 10 pensaron que eran más comunes (71,4%), situación que cambió durante los años pandémicos de COVID-19, 4 pensaron que posiblemente han aumentado (28,6%), y ninguna de las compañías pensó que el número de infestaciones se había mantenido estable o que no había aumentado.

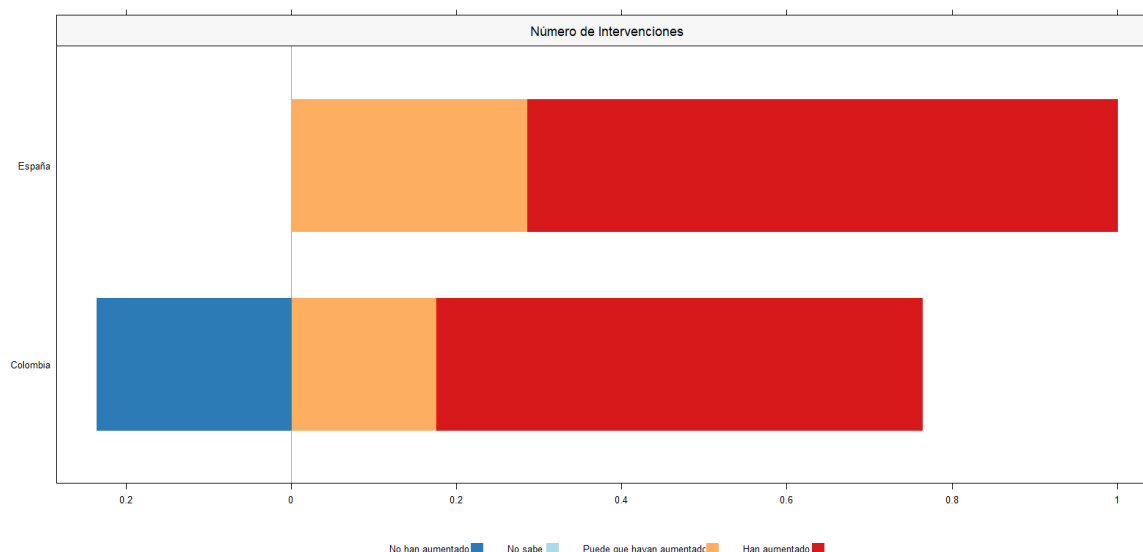


Figura 46. Opiniones con respecto al Aumento del Número de Intervenciones por Año.

Las razones que propusieron las empresas para este aumento pueden verse en la Tabla 7. Otras razones fueron: 1) comercio internacional; 2) poco conocimiento acerca de las chinches de cama; 3) compraventa de muebles usados; 4) globalización; y 5) viaje internacional aunado a un aumento en el número de viajeros.

Tabla 7. Razones de la Resurgencia dadas por las ECMPs.

Razón	Compañías colombianas	Compañías españolas
Resistencia a Insecticidas	8 (47.1%)	7 (50%)
Migración Externa	7 (41.2%)	10 (71.4%)
Desplazamiento Forzado		
Interno (violencia o económica)	4 (23.5%)	3 (21.4%)
Falta de Vigilancia	5 (29.4%)	2 (14.3%)
Todas	5 (29.4%)	1 (7.1%)

4.5.6. Eficacia de los insecticidas, métodos de control, viviendas afectadas, lugares de ocultación y número de intervenciones por año

En cuanto a los insecticidas y su efectividad (Figura 47), en Colombia el 21,4% de los ECMPs reportaron insecticidas ineficientes y en España el 29,4%. Los que más se reportaron como ineficaces fueron los piretroides, especialmente la deltametrina. La diferencia es que, en España, algunas empresas informaron que ningún insecticida era eficaz, pero que utilizando protocolos de intervención establecidos se podía hacer frente a la infestación.

De manera preocupante, el 23,5% de las empresas en Colombia no utilizaron otras medidas de control y se basaron sólo en el uso de insecticidas. En España, el 100% de las empresas informaron que utilizaban diferentes métodos, entre los que se encontraban el cierre de agujeros, grietas y fisuras, el tratamiento de la ropa, la quema de los muebles infestados, el calor, el vapor, el aspirado, cobertura especial de los colchones, las trampas y la tierra de diatomeas. En Colombia, las intervenciones eran similares, pero se limitaban a cerrar agujeros, grietas y fisuras, quemar los muebles infestados, y utilizar calor y vapor.

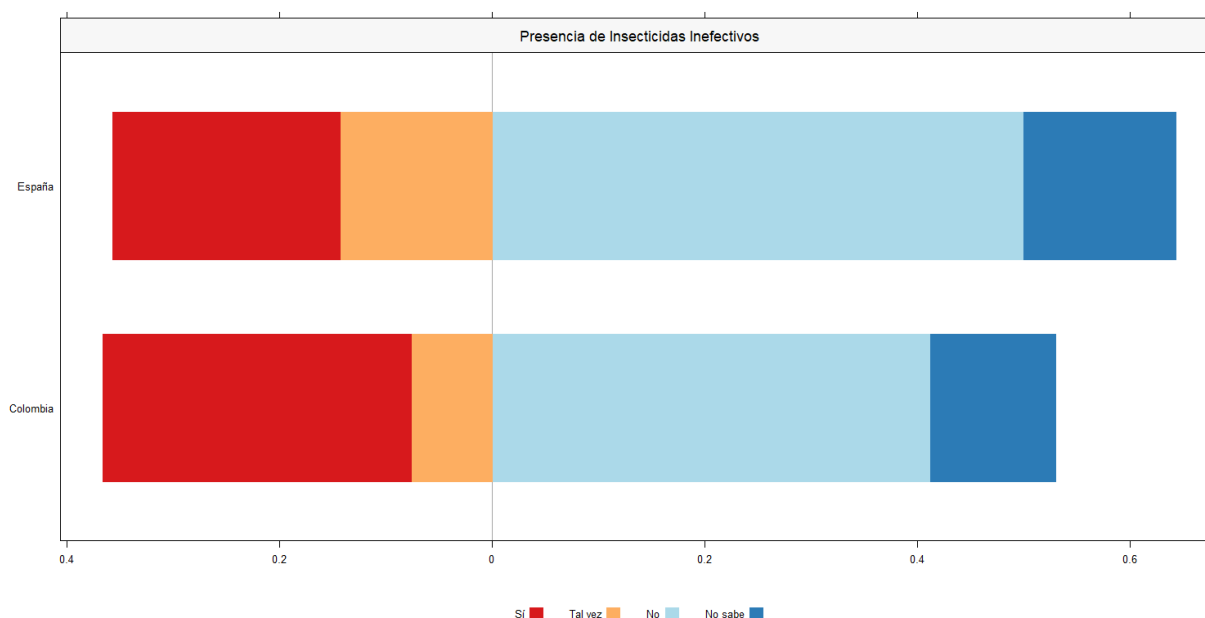


Figura 47. Opinión de las ECMPs con respecto a la presencia de Insecticidas Inefectivos.

Durante las visitas y tratamientos de las ECMPs a los lugares infestados, estas encontraron las chinches de cama infestando los siguientes lugares: colchones, trillizos de la sala de estar, salón, mochilas y bolsos, tomas de corriente, papel tapiz, sillas y sillones, dormitorio. Otros lugares (reportados especialmente en España) fueron, somieres, guardas de escoba, paredes, juntas del suelo, alfombras, jambas de las puertas, cabeceros, zócalos, cuadros, grietas, baño, pasillos, ropa, armarios, cajones, persianas, canapés, guardarropa y sofá.

Los habitáculos en los que estas empresas reportaron haber trabajado pueden observarse en la Figura 48. En Colombia, los lugares más comunes fueron los hogares de ancianos, los hogares de migrantes o desplazados, y las residencias de tránsito. En España fueron las residencias privadas, los albergues, y los hospicios, algunos lugares no fueron reportados, como las instituciones militares o policiales y los edificios de la industria, lo que podría deberse, sin embargo, al limitado número de encuestas.

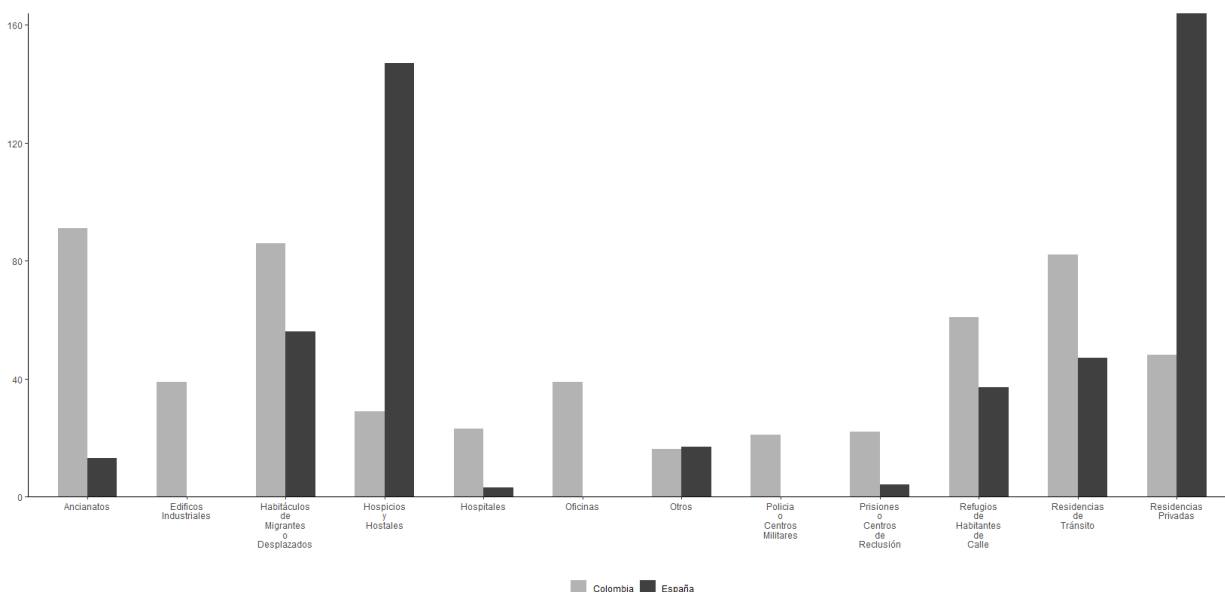


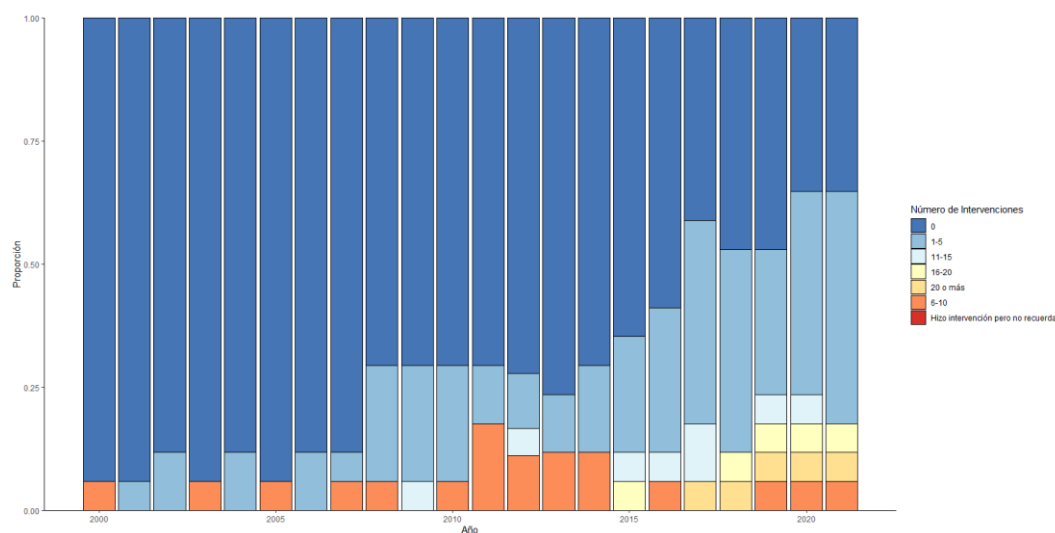
Figura 48. Lugares en que las ECMPs realizaron intervenciones*.

*El número en el eje de ordenadas no indica la frecuencia de las intervenciones, sólo las veces que las ECMPs las reportaron en el período 2000-2021.

El número de intervenciones reportadas por las ECMPs por año se puede observar en la Figura 49. En esta figura se observa cómo el número de intervenciones por empresa, así

como la proporción de empresas que intervienen las infestaciones de las chinches de cama, aumenta año a año. Aquí se evidencia un aumento importante en Colombia desde el año 2006, lo que podría sugerir la introducción de cepas resistentes o cepas con mayor *fitness* (Figura 32A). Así mismo, el año 2021 fue anómalo debido a las restricciones de COVID-19, y fue especialmente evidente en España, lo que sugeriría una relación entre la migración y el número de intervenciones (Figura 49B).

A



B

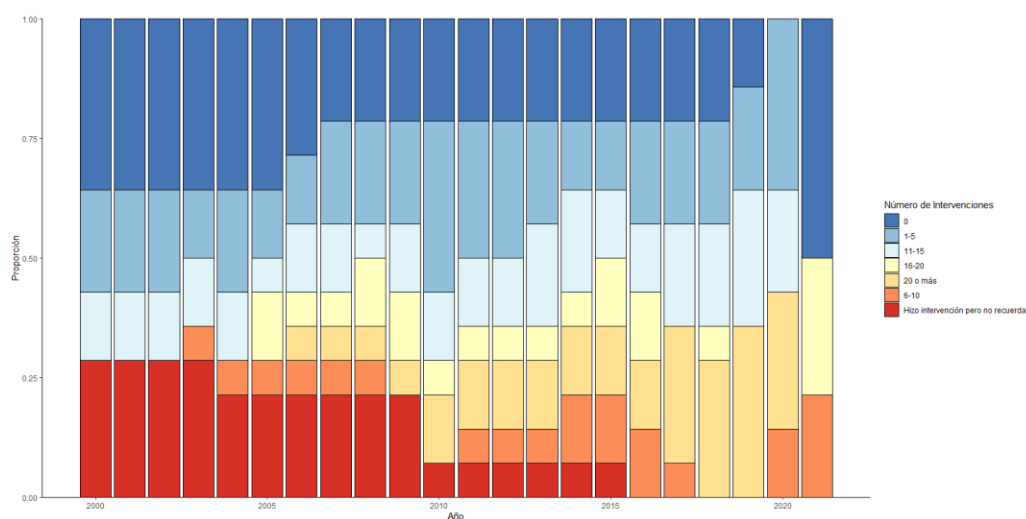


Figura 49. Número de intervenciones reportadas por las ECMPs por año*.

*Figura 32A. Número de intervenciones en Colombia. Figura 32B. Número de intervenciones en España.

4.5.7. Opiniones de los ECMPs sobre la vigilancia de las instituciones de salud pública y la importancia relativa de las chinches de cama

Finalmente, en cuanto a la vigilancia y el monitoreo, todos las ECMPs de Colombia consideraron que las infestaciones de chinches de cama deben ser monitoreadas por el Sistema de Salud Pública. Las razones expuestas fueron las siguientes: 1) la constante afluencia de migrantes, debido al conflicto interno, y constante migración económica, especialmente de zonas con altos índices de enfermedades infecciosas o contagiosas; 2) necesidad de establecer áreas endémicas, y diagnosticar instituciones de bajo, mediano y alto riesgo (por ejemplo, cárceles, hospitales, albergues, terminales de transporte, entre otros); 3) la presencia de las chinches de cama en locales y viviendas de alta afluencia de público; 4) deben identificarse las condiciones de las instituciones afectadas para mejorarlas; 5) necesidad de establecer medidas de control, orientar el tratamiento adecuado, reducir el riesgo de uso inadecuado de insecticidas y tener un aviso casi inmediato de erradicaciones ineficaces y posibles resistencias; 6) es un *deber* del Sistema de Salud Pública, para mejorar la población vulnerable y tomar medidas satisfactorias; 7) la posible transmisión de patógenos; 8) la dificultad de tratamiento de algunas infestaciones; y 9) son parásitos hematófagos y pueden producir graves problemas en el ser humano.

Las razones aducidas en España fueron similares, aunque añaden los siguientes aspectos: 1) el aumento del número y la gravedad de los casos de infestación; 2) los importantes problemas físicos, psicológicos y comunitarios y otros efectos deletéreos que pueden producir en las poblaciones afectadas; 3) se debe conocer el origen de dichos insectos; y 4) se debe reducir el riesgo de proliferación y propagación excesiva, especialmente porque pueden ser huéspedes "*indeseados*". Por otro parte, 5 de las 14 empresas españolas afirmaron que las infestaciones de las chinches de cama no deberían ser vigiladas por las instituciones de Salud Pública o del Estado; las razones de estas respuestas fueron variadas: 1) la falta de demostración de una posible transmisión vectorial; 2) la opinión de que no son más importantes que otras plagas; 3) la importancia relativa de otras plagas; 4) la existencia de medidas eficaces, especialmente cuando se utilizan de forma oportuna; y 5) que la carga no es tan grave como la de otras plagas.

La importancia relativa con respecto a otras plagas puede observarse en la Figura 50. Curiosamente, las chinches de cama tuvieron la misma importancia relativa en ambos países, y la misma importancia relativa que las avispas, las palomas y los pichones.

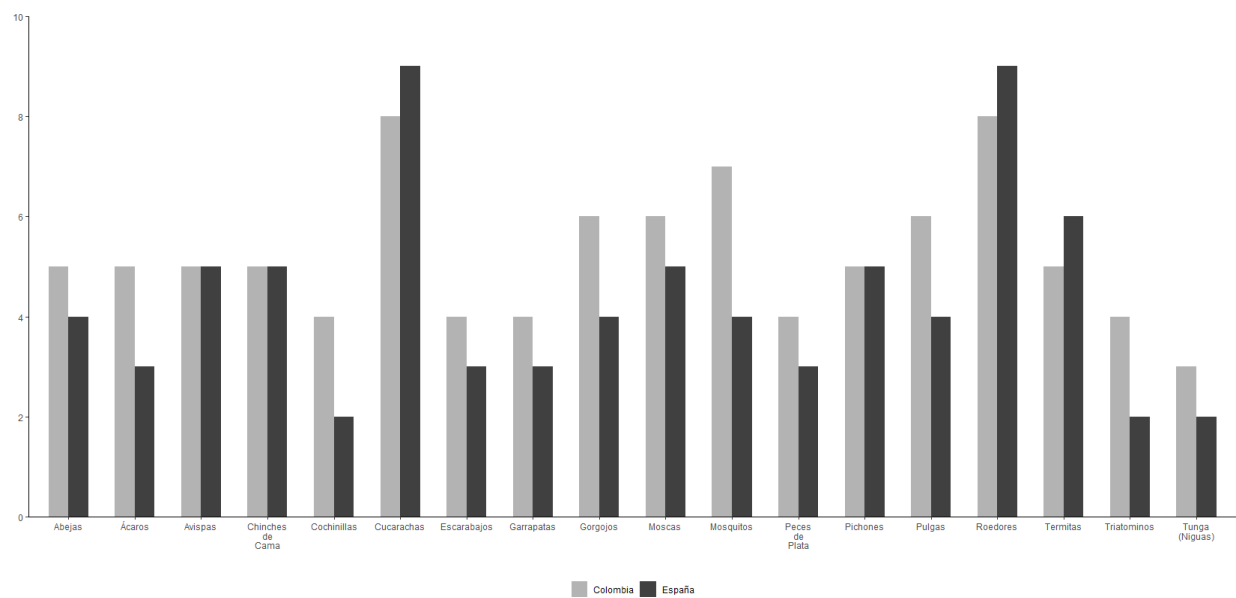


Figura 50. Importancia relativa de las chinches de cama frente a otras pestes urbanas de acuerdo con las ECMPs.

4.6. ASPECTOS SOCIALES DE LAS INFESTACIONES Y OTROS HALLAZGOS

Uno de los aspectos adicionales encontrados durante esta investigación fue el ambiente social circundante. Aquí, no se habla acerca de factores de riesgo sino de las condiciones, los conocimientos, las prácticas y las creencias que los pacientes, profesionales de la salud y cuidadores (como es el caso de los guardas de los recintos penitenciarios) presentaban acerca de las infestaciones.

En estos aspectos hay interesantes preconcepciones y conocimientos en lo referente a las chinches de cama. Esto se pudo evidenciar de manera importante durante las aproximaciones iniciales para realizar este proyecto en Colombia. Investigadores, profesionales de la salud y otros profesionales, presentaron cierta resistencia a considerar como importantes a las chinches de cama, argumentando que el parasitismo por estos insectos es un problema superado o que debido a la no transmisión de patógenos o que como son “*sólo una molestia*” para los pacientes, piensan que hay artrópodos más importantes que afectan a la población. Aun así, es necesario recalcar que, incluso con aquellas razones, por el simple hecho de existir alteraciones psicológicas en los pacientes (alterando el eje psiconeuroendocrino-inmunológico), por el motivo de generar alteraciones de salud en la población, especialmente en ciertas colectividades, y por causar pérdidas económicas, no sólo a grandes cadenas hoteleras o productivas sino también a grupos familiares, estos insectos son importantes, en especial porque la situación es significativa para la persona que la sufre.

Por contraposición a esta actitud, las personas afectadas por estos insectos, mencionaban conocimientos adquiridos acerca del ciclo de vida, morfología y comportamiento que las chinches de cama presentaban. Por estos aspectos, la ayuda de los pacientes fue indispensable para hacer más eficiente la captura de especímenes. Algunos de estos aspectos son los siguientes.

- **Ciclo de Vida.** Los pacientes entendían que las chinches de cama pasaban por diversos estadios, aunque no conocieran la cantidad de transformaciones que las chinches de cama tienen.
- **Morfología.** Los pacientes eran capaces de distinguir las chinches de cama y diferenciarlas de otros insectos que se pueden considerar similares (como otras

chinchas, pitos o vinchucas). Con esto, los pacientes podían ayudar en la captura nocturna de estos insectos, aumentando la cantidad de especímenes recolectados

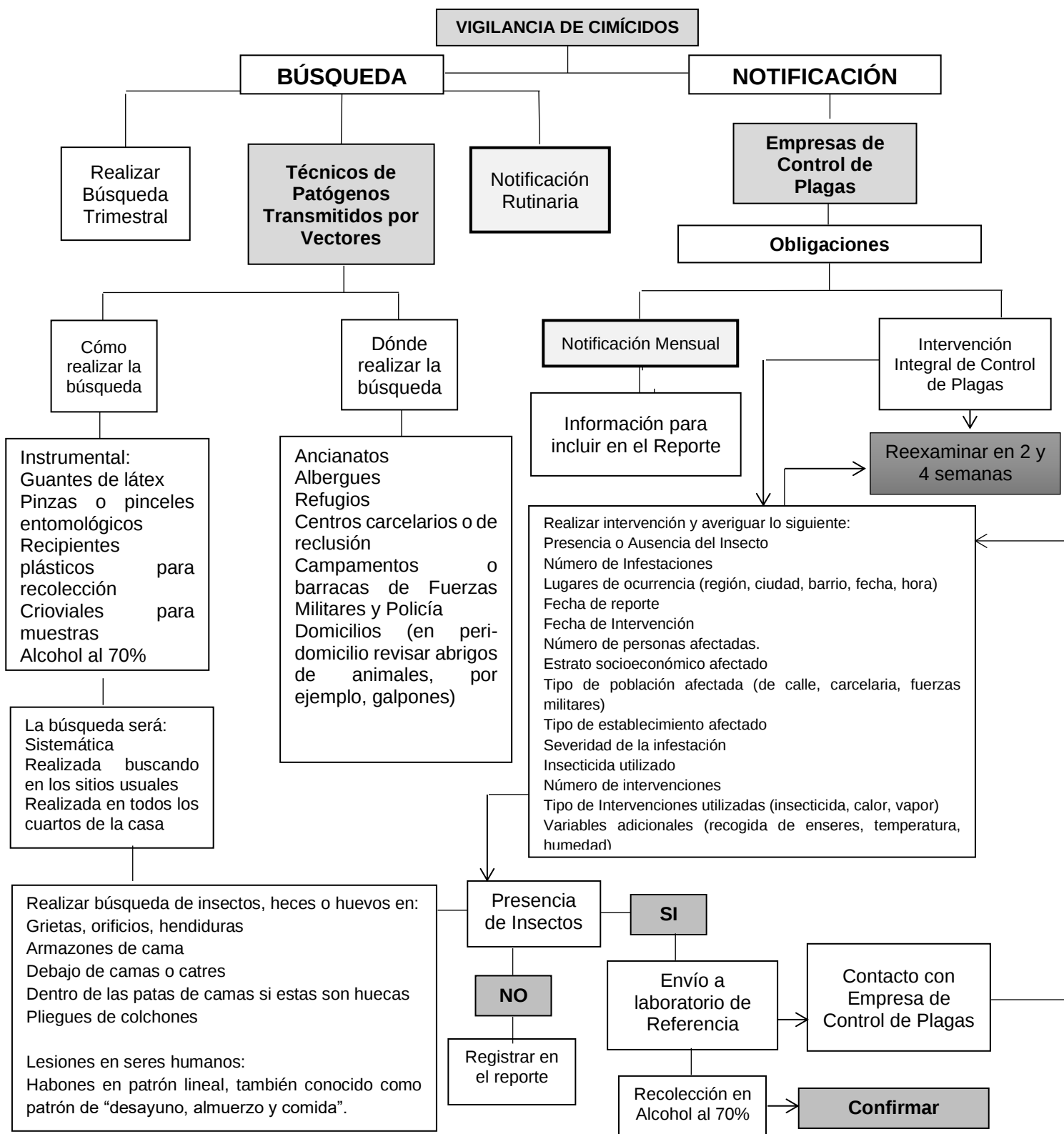
- **Comportamiento.** Los pacientes afectados conocían el comportamiento de las chinchas de cama. No sólo los horarios usuales de actividad (horario nocturno) sino también las guaridas habituales de estos insectos, ayudando así a la localización y captura de estos.

Adicionalmente, en algunas ocasiones los cuidadores (guardias penitenciarios) presentaban dudas acerca de la presencia de chinchas de cama en el establecimiento o celda. En otras ocasiones los cuidadores tenían la experiencia de ver las chinchas de cama y de haber conocido otros establecimientos infestados por estos insectos, por ejemplo, en el caso de los establecimientos penitenciarios ubicados en pisos térmicos más bajos, con un clima más cálido, las chinchas de cama se presentaban con mayor frecuencia y en mayor número que en pisos térmicos más altos (menos cálidos). Si esta diferencia realmente es un hecho, los cambios en la prevalencia y número de insectos pueden deberse a: la diferencia de temperatura, diferencia de cepas (mayor *fitness* en tierra caliente) o de especies (en climas cálidos podría presentarse *C. hemipterus* mientras que en climas fríos *C. lectularius*). Al término de esta investigación se desconoce la razón de esta apreciación siendo un camino posible de investigación futura. Además, durante el muestreo realizado en el IDIPRON, los habitantes de calle indicaban en qué sitios habían sufrido el parasitismo por estos insectos; mencionaban un importante parasitismo durante las estancias en la cárcel y habitaciones de paso. Es más, algunos mencionaban un posible parasitismo de estos insectos en algunos de los sitios donde estos pacientes pernoctaban a la intemperie.

4.7. FLUJOGRAMA DE VIGILANCIA DE CIMÍCIDOS

Por todo lo expuesto anteriormente, y teniendo en cuenta los hallazgos de esta tesis y la información concentrada en la literatura, se puede proponer un flujograma de vigilancia y seguimiento a las potenciales infestaciones por chinches de cama. Este flujograma se presenta en la Figura 34. Propuesta de Flujograma para Vigilancia de Cimícidos).

Figura 34. Propuesta de Flujograma para Vigilancia de Cimícidos.



5. DISCUSSION

5.1. MORPHOLOGICAL AND GENETIC RESULTS

The importance of bed bugs throughout history has been variable, their importance has been diminished by their virtual eradication from large regions of the world during the first half of the 20th century due to the use of DDT and social measures, the lack of reliable evidence of pathogen transmission and their relative clinical importance compared to other hematophagous parasites (17). In other words, despite the importance in public health, many (health) professionals and ordinary people have downplayed the importance of this parasite, thus making it difficult to control and survey as well as, in some cases, carry out research projects. Since the resurgence in the 1990s, a significant change has been observed in developed countries with respect to the attitude towards bed bug infestations, given the almost synchronous and global resurgence of bed bug populations and their impact on economically important sectors (17).

Within these populations, several situations of genetic diversity have been found; a situation that is difficult to analyze due to the presence of high heteroplasmy, especially in the common bed bug. This heteroplasmy is present even in infestations that start with few individuals (17). Even so, it has been suggested that the genetic diversity of these bed bug populations, obtained from different regions of the globe, is incompatible with a single initial event in the resurgence of bed bug populations (448, 461, 491), given the differences in genetic diversity according to region or infestation (461, 492, 493, 694). These regional differences could be based on the type of strain involved, previous attempts at control, demographic differences in the human population (such as population density, type of housing, movements of people, number of individuals per household, overcrowding, being part of at-risk communities, etc.), main economic activity and the extent of international relations, among other characteristics. Due to this heteroplasmy and the different characteristics that could affect the diversity within each infestation, new studies with more in-depth techniques (qPCR, high throughput techniques, or lcWGS) could provide evidence of additional differences that would allow the elucidation of the probable origin of this resurgence.

Put in another way, the genetic analysis of bed bugs is complex. In this sense, the epidemiological relationships of the different bed bug populations are difficult to elucidate, especially due to the enormous global exchange of materials and products (sometimes with bed bugs as stowaways), the behavior and ecology of the insects, the movement of people, globalization, changes in purchasing patterns, the disposal of furniture in public places, and the lack of community control measures, have played an important role in the spread of this insect (17, 492, 494). This dispersal, which can be considered as relatively accelerated, would lead to a certain degree of exchange between populations or renewal of previous populations by new ones.

In addition, it can also be implied that bed bug propagations are generally not very diverse, but the same mechanisms that protect them against alterations that could occur due to possible interbreeding of genetically related individuals or low genetic diversity could increase that diversity over time (460-462, 495). Therefore, it can be suggested that genetic diversity would depend not only on the region, but also on the mode of spreading, prevalence and incidence, age of infestation, whether or not control measures have been used, as well as the location of the infestation and the characteristics of the human populations mentioned above, among other factors (461, 495, 496).

Thus, to evaluate this diversity, although with limited utility due to heteroplasmy in *C. lectularius*, present in this study, the mitochondrial COI (cytochrome oxidase I) gene (493) and th3 16S ribosomal RNA gene (16S rRNA) can be used.

After a review of the literature and the large number of possible primers and genes, two genes were chosen for amplification and subsequent sequencing: the mitochondrial COI and the 16S rRNA. These genes were chosen for several reasons: first, is that these genes have been used to identify bed bug species in previous research, with a reproducible procedure, which allows differentiation within and between species (517, 518); and second, the limited economic resources available to carry out this research. Therefore, the primers were chosen not only to increase reproducibility in both the technique as well as the results, but also to allow comparison between sequences found in previous articles (517, 518). Some of these primers have previously been used in researchs in Europe (31, 447, 448, 517), Latin America (358) and Asia (492, 493).

Having standardized the extraction and PCR technique, clean and adequate sequences were obtained, finding infestations (specimens) with high heteroplasmy in *C. lectularius* and pauper genetic diversity in *C. hemipterus*. Even so, it can be said that this study provides an overview of the epidemiology of bed bug infestations in Colombia, Hong Kong, the United States and Spain, enabling the comparison with specimens from other regions. Although the number of cities involved in the study was relatively limited, both the tropical bed bugs and common bed bugs were found and evaluated, and three different situations were found:

- **First situation** – bed bugs captured or analyzed from Europe (Spain and Switzerland, with a sample from the Czech Republic and a susceptible strain from Germany) and those captured in North America belonged to the species *C. lectularius*;
- **Second situation** – bed bugs captured and found in Hong Kong belonged only to the species *C. hemipterus*;
- **Third situation** – bed bugs captured and found in Colombia belonged to both species.

Although these results are similar to those reported in the literature, both recently and historically, they are limited (17), especially in this globalized context where epidemiological changes in the distribution of species are becoming relatively common (410, 415, 694, 695). In this sense, although *C. hemipterus* was not found in the samples analyzed from Europe, given the current epidemiological changes, it is important to consider that the distribution of *C. hemipterus* could be wider than what is currently known. This is also true for countries such as Colombia, whose epidemiological context remains largely unknown, or in Barcelona (Spain) where limited sampling was performed given the pandemic situation and where there are already recent reports of *C. hemipterus* (695). Even so, in the case of Colombia, the present study confirms historical reports on the presence of both species of bed bugs in this region. These reports were published in the first half of the 20th century (357, 417), in which the presence of both *C. hemipterus* and *C. lectularius* was reported, especially in warm areas. In conversations with patients and in the sampling conducted in this investigation, the presence of these insects can be traced to both hot and cold areas. For example, and in this aspect, *C. lectularius* was

found in areas considered as cold (Bogotá, Tunja and Chiquinquirá), while *C. hemipterus* was found in an area considered warm (Medellín). Considering these results, it can be stated that the tropical bed bug would be distributed in warmer zones or regions and the common bed bug in more temperate zones or regions. Unfortunately, the true load and distribution is unknown. At the moment, the two most recent reports concerning Colombia are a review of the literature (20) and a study highlighting the importance of bed bugs in the cold and hot zones of the Andean region (696). In this regard, further studies are needed to assess the actual distribution and load, as well as to find out whether or not there are mixed infestations or whether insects can coexist in specific regions.

This last statement is also true for Spain, where, unlike Colombia, there is more structured monitoring and treatment. Despite this, little seems to have been recorded historically. However, over time, and as found in this study, the common bed bug is the most reported species. Although no specimens of the tropical bed bug were found in this sampling, recent reports of *C. hemipterus* (695) may suggest that established populations may be hidden. This is especially important for the city of Barcelona, where a larger sampling could not be completed due to the pandemic situation (697). Therefore, more extensive sampling in that city, given the history of the presence of the tropical bed bug, should be carried out. A similar situation occurs in the United States: the high degree of mobility of people, together with the high degree of migration, may generate a greater risk of the introduction and spread of this species in the country, especially considering that there are antecedents of the tropical bed bug in Florida (17, 40). Unfortunately, little can be said regarding Switzerland considering the extremely low number of infestations analyzed.

Regarding the situation in Hong Kong, one of the most important ports and cities in the world, it is striking that only the species *C. hemipterus* was captured. This is curious due to the international character of the city, which receives a large number of international visitors (tourists and business travellers). Also, the city receives and exports an enormous amount of products that are exchanged globally and which would imply that populations of the common bed bug could be introduced (698). Moreover, it could be said that there is a relatively high risk of exchange of both common and tropical bed bugs. The fact that only tropical bed bugs were obtained in Hong Kong may indicate that the tropical bed bug competes with and displaces the common bed bugs, preventing the latter from colonizing

and becoming established (411, 414). Another possible explanation is that sampling may have been relatively biased and that the common bed bug may have settled in other areas of Hong Kong, and/or may infest another type of social stratum or demographic context, and/or may have a seasonally dependent prevalence, and/or the simple fact that only a limited number of infestations could be sampled.

On the other hand, as for the molecular analysis, the results suggest the presence of several populations of bed bugs, finding genetically diverse populations of *C. lectularius* within the same city, which has been reported in other studies (517). Although there is no clear pattern in the phylogenetic tree produced in the present study, Anexo I and Figura 16, the clusters that were formed suggest an epidemiological connection of infestations in different countries, highlighting the importance of globalization (17); although the presence of high heteroplasmy in *C. lectularius* reduces the scope and significance of these results, BLAST analysis showed relationships with North American and European samples. As for *C. hemipterus*, BLAST results showed a high homology with Asian, African and European samples, presenting one of the most common haplotypes, hinting at genetically poor populations of this species. Therefore, the exact origin of either species of bed bug cannot be confirmed or ruled out. Further research and sampling are needed.

The strengths of this section of the study include: the various cities considered, the analysis of both tropical and common bed bug species, as well as the extraction, purification and sequencing of DNA from both species. Limitations include the number of infestations sampled, the relatively limited time span in which these infestations were sampled, the type of primers used, the type of technique employed, and the limited number of bed bugs sequenced.

Despite the aforementioned limitations, this study not only provides several protocols for extracting and sequencing bed bug DNA, but also contains findings that suggest the existence of several bed bug populations. Likewise, these results confirm historical records on the presence of both bed bug species in certain regions (Colombia) and a similar historical context in regions such as Hong Kong, USA and Europe for both *C. hemipterus* and *C. lectularius*. In addition, DNA sequencing results suggest that bed bug populations are globally related, indicating that the current bed bug issue may be due to

a few initial populations that survived the purge during the use of DDT and other insecticides.

5.2. INSECTICIDES RESISTANCE RESULTS

As mentioned above, bed bugs are expert survivors. This incredible survival is demonstrated because, among the oldest human parasites, bed bugs have played a major role in the burden of human morbidity and despair. The global and synchronous resurgence that bed bug populations have experienced since the late 20th century has yet to be concretely explained. Within the multiple theories explaining this resurgence (theories that may simply be part of a whole), a significant prevalence of insecticide resistance is implied. This resistance, as well as the causes of the resurgence, depends on multiple factors, including metabolic, physiological, and molecular aspects, among others.

It should be mentioned that this resistance in bed bugs has been reported for decades, even early stages in the use of new insecticides. Moreover, the presence of resistant populations seems to have increased over the years (17).

Thus, as the new millennium approached, these reports increased in number, both in terms of location and population (349). The mechanisms involved in this resistance include insecticide target site mutations, metabolic enzymes, thickened cuticle, symbionts, among others (536, 589, 601). These mechanisms can exist simultaneously and function synergistically (589). This is especially important when bed bug propagules may suffer from significant dispersal bottlenecks, possibly resulting in populations with several synergistic resistance mechanisms present.

This is significant, as there is a relative lack of effective and safe control options for bed bugs (17, 18). Therefore, several studies and research projects have evaluated and addressed insecticide resistance in the laboratory and in the field (540, 551, 699). One of the most studied mechanisms, and one that appears to be most widespread, is pyrethroid resistance, caused primarily by metabolic detoxification and target site mutations. Due to the widespread prevalence of this resistance, several strategies have emerged to control it, including synergists, insect growth regulators, neonicotinoids, diatomaceous earth and silica dust, among others. Unfortunately, the efficacy of some of these strategies leaves much to be desired, specifically diatomaceous earth (564, 589, 598). On the other hand,

although several additional mechanisms of resistance have been evaluated, others remain to be elucidated (589).

For these reasons, the evaluation of metabolic and molecular resistance in several populations of bed bugs was carried out. For this purpose, populations from Colombia, Hong Kong, Spain, United States and Switzerland were used. Using these populations, the possible presence of pyrethroid target site mutations (Voltage Gated Sodium Channel - VGSC or *kdr* mutations) and neonicotinoids (Nicotinic Acetylcholine Receptor - nAChR) was evaluated. The activity of metabolic enzymes (specifically esterase families, glutathione S-transferases and the P450 complex) was also evaluated.

This evaluation provides additional insight into the epidemiology of bed bug infestations in Colombia and Spain, comparing the populations captured in these countries with those in other regions of the world. In this analysis, two main aspects were evaluated: the first is the molecular resistance in these populations and the second is the metabolic resistance they may have.

The results obtained during this study showed a high prevalence of insecticide resistance, with genetic and metabolic changes found in a generalized manner in both the common bed bug populations and tropical bed bug populations. Thus, in several populations, especially those that could be analyzed metabolically and genomically, several resistance mechanisms were found to be present in unison, acting synergistically. As mentioned above, and with respect to the molecular results of the VGSC gene, these are similar to other findings reported in the literature, both for common and tropical bed bugs (541, 585, 643). In this regard, a high prevalence of mutations at the target site was found, 80% in *C. lectularius* and 100% in *C. hemipterus*. The prevalence found was similar to those reported in Europe, Israel (643), Sri Lanka (547), and other parts of the world (541, 550, 551, 606, 638, 689). In this regard, for *C. lectularius* and *C. hemipterus*, in Interlinkers I-II and II-III, the mutations usually reported were found and confirmed (589), including the super-*kdr* mutations which have been found even in regions where some species of bed bugs (*C. hemipterus*) have been recently reported (Korea) (542, 644). On the other hand, and for both species, some silent changes were found in those regions. Moreover, and important for the global knowledge, a possible new mutation has been detected in the Interlinker III-IV, a mutation that changes a phenylalanine to a cysteine (F1459C). This

change was detected in *C. lectularius* (see Figura 21 and Figura 22). In *C. hemipterus* a similar change was found in the position F1465C (see Figura 22 and Figura 24). A similar mutation, further downstream, has been observed in other parasites such as mosquitos and is associated with pyrethroid resistance (686, 700). However, the existence of this mutation in bed bugs and its relationship to insecticide resistance should be confirmed in other populations of *C. lectularius* and *C. hemipterus*. It is noteworthy that the difference in the prevalence of resistant haplotypes is in accordance with the recent literature and recent molecular changes (17), where haplotype C is the one which is becoming more common, especially in the USA. The finding of haplotype B in the USA samples could be due to the fact that the samples were collected over a long period of time. The situation in Europe is different, i.e. haplotype B is the more common. This change could be due to the differences in the use of insecticides in Europe compared to America, or the introduction of strains from other parts of the world due to different migration patterns. As well, it is important to highlight that the mutations found in the Interlinker II-III of *C. hemipterus* were found in 100% of the samples, being different to other recent reports where two mutations were found (644).

This situation could be similar in the neonicotinoid target gene. As suggested by Romero & Anderson (564), it is entirely possible that there are mutations in the target site involved in molecular resistance to these insecticides. In this study, regarding the Alpha subunit, several changes were found, especially silent ones. The changes in sequence that generated alterations in the genetic sequences presented reading errors, and therefore the *primer* pairs should be optimized further. At the moment, the existence of mutations in this target site is unknown (701), further studies to address the Alpha subunit are needed.

A similar situation was found with the Beta subunit. In this study, no insecticide resistance associated mutations in the Beta subunit regions were found in the samples tested. It is unknown at this time whether there are resistance associated mutations in other regions of the Alpha or Beta subunits of bed bugs. This is especially important as only the B (Alpha subunit) and D (Beta subunit) loops were evaluated in this study. In subsequent approaches it is considered important to evaluate loops A and C of the Alpha subunit and E and F of the Beta subunit. (702). In this regard it could be important to evaluate the A-

loop and C-loop as they have the L118SGT and the S221A and S221Q mutations respectively (703)

In other insects, mutations such as Y151S, in loop B, (659) and R81T, in loop D, (658, 687, 704) have been associated with the development of resistance to neonicotinoids. (701) and the mutation G275E in the transmembranal dominion 3 (660, 661) to spynosins. It is possible that in bed bugs other types of mutations, in regions different from those found in other insects, are responsible for the resistance to neonicotinoids. It would be a similar situation to what occurs in the mutations found in the Interlinker regions of the VGSC gene in the common bed bug. An important example of this are the mutations found in the Interlinker III-IV which was reported in other insects, especially in *Aedes aegypti* (700).

In the present study, no additional mutations associated with insecticide resistance in the nAChR or VGSC gene in other insects have been detected (589, 705). Thus, further samples should be evaluated to study not only the nAChR gene but as well Interlinker III-IV to confirm these findings, as well as additional loops in the Alpha and Beta subunits of the nicotinic receptor to assess other mutations. Accordingly, the relevance of the divergent sequences found in this study should be determined. In addition, other genes from other target sites, such as the pyrrole target site, GABA receptors, symbiont-mediated resistance, among others, should be evaluated (589)

As for the results of the metabolic analysis, it was found that the levels of change in enzyme activity are similar to those reported by Romero & Anderson (564), Sudip *et al.* (689) and in other studies (589). Similar situations were found in the aforementioned studies: some of the samples did not show changes in enzyme activity. (564, 689), and others showed lower or higher enzyme activity compared to the Harlan strain (564, 689). Interestingly, the GS strain, and to a lesser extent HH, that is considered susceptible, showed a relatively high activity of the P450 complex. Although this could be due to cross contamination, mixture of strains, or erroneous device results due to the low number of bed bugs used or interference from blood proteins, another possibility is that, for some reason the chosen bed bugs presented a high enzyme activity or that the enzymatic levels were high due to facultative activation. It would, therefore, be interesting to redo the experiments with a larger quantity of bugs. This metabolic mechanism is important, as it

confers resistance to multiple insecticides at the same time, and has been verified and confirmed in several studies for both the tropical bed bug and the common bed bug (551, 612, 613, 706). Interestingly, in the resistance profile obtained, virtually all samples showed at least one resistance mechanism, and in some strains, when one enzyme showed high activity, others remained constant or were down-regulated (as can be observed in Figura 41 and Tabla 6). It is also worth mentioning that one of the two evaluated strains of *C. hemipterus* presented high enzymatic activities of two enzymatic groups and was accompanied by mutations in the VGSC gene. In the future, it would be interesting to be able to complement these analyses, not only by carrying out bioassays but also by evaluating the expression levels of the genes responsible for the production of these enzymes. These analyses would facilitate comparison with studies that evaluate not only P450 (707, 708) but also the other enzymes (709). In addition, as for the strains that presented a profile with similar or lower enzymatic activity than the Harlan strain, it would be interesting to evaluate, if the associated genes have the capacity to facultatively over-regulate themselves by performing bioassays with different insecticides; this evaluation may be an avenue for future research.

Finally, the strengths of this part of the study lie in: the number of samples analyzed (more than a hundred); the analysis of both common and tropical bed bugs; the number of cities in the different continents (Colombia, USA, Spain, Hong Kong and Switzerland); and the genes evaluated (pyrethroid target site and neonicotinoid target site). Limitations include: the number of samples obtained from Colombia and Switzerland; the fact that only the B and D loops of the nicotinic acetylcholine receptor were sequenced (only regions with mutations previously reported in other insects); the lack of bioassays to complement the molecular and metabolic findings; and the use of conventional PCR, when other more powerful techniques could give better insight into the relationship between DNA sequence changes and their association with insecticide resistance (e.g. real-time PCR). The next steps of the research would include: the study of other loops of the nicotinic acetylcholine receptor; the use of other molecular techniques; the evaluation of other target sites and symbionts; bioassays with old and new active ingredients accompanied by synergists (especially in tropical bed bugs), among others. Likewise, it is considered interesting to evaluate whether the groups hypothesized by the concatenation of COI and 16S (see

Anexo I) have similar levels of metabolic resistance or similar expression of the genes encoding such enzymes or if the resistance genes are inherited in a concatenated fashion.

5.3. RESULTS OF SURVEYS OF PEST CONTROL AND INTEGRATED PEST MANAGEMENT COMPANIES

As discussed in previous sections, in addition to bed bug insecticide resistance, difficulties in bed bug management and control are exacerbated for several reasons, including: the decline in public health measures; changes in insecticides; surveillance policies; and the lack of social and community approaches to bed bug control (16, 17). All this has contributed to the increase of bed bug populations, causing important health and economic alterations in certain sectors of the population. Thus, Integrated Pest Management and Control Companies (PMCCs) are among the fundamental pillars of action in the control of bed bugs. Due to the importance of these companies and institutions, it is essential to value their experience and expertise. Therefore, efforts have been made in various parts of the world to achieve this goal. One such contribution is the present study.

In this approach, the response rate to the surveys was low, obtaining a lower response rate than that found by Jourdain *et al.* (372). Compared to the 31 responses obtained in the present study, the number found by Jourdain *et al.* was 51, which was similar to that assessed by Zulaikha & Majid in 2016, a study in which 48 surveys were analyzed (710), and much lower than that analyzed by Mumcuoglu & Shalom, which was 143 (711). Even so, similar results to those obtained in those studies were found, especially with regard to the increase in cases of bed bug infestation. For example, in the study published by Jourdain *et al.*, 80% of PMCCs considered that the number of infestations has increased over the years, a figure relatively higher than the one found in this study, with approximately 60% in Colombia and 71% in Spain. On the other hand, there are differences in the proportion of companies that suggest that the number of infestations has remained stable; in Jourdain's study, 18% considered that bed bug populations had remained stable, in contrast to the results of this research, which found that 23% of companies in Colombia thought that way, while in Spain no company expressed that opinion (0%).

In reference to the number of treatments implemented by the companies for the intervention of an infestation, for Colombia, only 5.8% reported 2 visits while in Spain the

percentage of companies was 28.5%; this number was low compared to the 61% in France found in the study by Jourdain *et al.* (372). As for the time between visits, they were similar in Spain and Colombia, and comparable to those in France, usually 2-15 days apart. This was also similar to reports from Israel (711). In comparison with the percentage of companies in France that did not carry out the post-intervention assessment (8%), 64% of Spanish companies and 82% in Colombia did not report on this. Even so, a clarification must be made with respect to the latter results, as these questions were designed to obtain open-ended responses, companies could choose not to expand the information regarding their protocols, so this response may be biased. In this regard, it should be mentioned that, according to the literature, a good approach comprises 6 stages (712): 1) confirmation of bed bug infestation; 2) evaluation of the level of infestation; 3) non-chemical control; 4) judicious use of insecticides with an interval of 10-15 days; 5) evaluation of control actions; and 6) counseling and prevention. These aspects were missing in the protocols reported by some of the companies surveyed. Therefore, a good practice could be to follow the example of Australia, Canada and the United States, where guidelines for bed bug control are regularly updated and the steps mentioned above are followed.

The reasons for bed bug resurgence given by Spanish and Colombian companies were similar to those reported in other studies (711). These include insecticide resistance which, together with reports of ineffective insecticides, and the resistance results obtained in this research, suggest significant levels of presence of resistant populations, especially to pyrethroids.

This high prevalence of resistance may be due to cross-resistance to DDT, an insecticide that was used in Latin America, Europe, Asia and North America for pest control, including bed bugs, malaria vectors and others (17, 713, 714).

In addition, other similarities were found (710), for example, the site of bed bug infestation. These locations included electrical outlets, storage beds, walls, floors, suitcases, sofas, among other places. Another similar aspect was reported by the PMCCs in the surveys of this study, in which hotels, motels, and multi-tenant houses, including nursing homes and shelters, can be high-risk infestation sites (710, 711), as well as private residences

(711), although in this study several types of affected habitats were reported (as can be observed in Figura 44).

Thus, this study can be taken as a baseline for further approaches, for example, the implementation of a generalized survey issued by public health institutions to understand and improve the way bed bugs and others are managed.

Despite the findings, differences and similarities, the survey has its limitations, among others: the small number of responses in both countries, which prevented a more complete geographical and quantitative approach; the absence of weighting of responses, in which regardless of the number of employees, in other words, regardless of whether it could be considered a small or large company, the responses had the same value; the introduction of a bias due to the use of national associations, which could diminish the inclusion of non-affiliated PMCCs; the lack of questions regarding how the infestation was confirmed, how the companies assess the level of infestation and how the control companies view the situation at present and in the future; finally, an important bias is the fact that the results are based on personal responses and depend entirely on the good faith of the respondents (which is also one of its most important strengths).

5.4. OTHER RESULTS

It is worth mentioning in this discussion that the sampling of infestations was carried out practically 100% in the middle and low socioeconomic strata, which would affect not only the factors associated with the infestations, but also the type of response, the extent of the response and the ease of approaching the affected individuals, where the lack of assistance and state presence in certain sections of these populations can make interaction with researchers or officials difficult. This can be reflected in the responses obtained regarding the use of insecticides or control measures by the population. In this type of response, people may decide not to answer or even hide the measures due to the perceived or actual threat that, if they answer truthfully, they will have problems with the authorities. The aforementioned situation is reflected in the surveys conducted in Colombia, where it was found that patients apply control measures in a significant way while waiting for the arrival of pest control companies. Control measures used by patients included manual removal of specimens, destruction of breeding sites and indiscriminate use of insecticides or substances that may become hazardous to health or the habitat. This aspect was reported to a lesser extent in surveys of the Spanish population.

In addition, these low-income populations are generally highly mobile, even in prisons, which makes it difficult to monitor and control infestations due to the risk of introduction or reintroduction of specimens.

This, together with the possible accumulation of items in the dwellings, picking up household goods from public places, and the purchase of second-hand furniture, can increase the risk of infestation, as well as increase the number of available breeding sites, with the subsequent difficulty in finding the specimens and applying control measures in the home.

Likewise, given the report of repetitive and long-standing infestations, the presence of insecticide resistance seems to be crucial. This suggests, given the situation found in this study, that there is a high prevalence of pyrethroid target site mutations and high enzyme activity in many of the existing strains, a situation that is compatible with other scientific reports (541, 589, 602, 715).

A similar situation is observed in the number of interventions carried out by pest control companies; the number of these interventions increases year after year, which is supported by the results of the surveys of pest control companies. In Colombia, a relatively sudden increase in the number of interventions since 2006 can be observed (possible due to strains with higher fitness). Also, what can clearly be seen considering the results from Spain, given the relative drop in interventions, is that internal and external mobility, which was disrupted by the COVID-19 pandemic, is highly important for the movement and occurrence of infestations (as observed in Figura 46 and in Figura 49). This mobility, and its importance, was also reported in the patient infestation surveys, where some patients recorded several such trips. In this study, these trips were mostly from the Dominican Republic, a country with significant recent reports of bed bugs (with a significant outbreak in mid-2022) (716)) and Thailand, a country with reports of both species of bed bugs (384).

It should also be emphasized how little knowledge patients have regarding bed bugs and infestations. This self-reported knowledge indicates that health care professionals and pest control company professionals and officials have a primary responsibility in educating patients, giving patients the tools to prevent and assist in infestation control. This would facilitate control activities, probably reduce the populations of resistant insects and reduce the possibility of new infestations occurring, for example, by reducing the number of household items picked up from the streets or the accumulation of infested items in dwellings.

Finally, as for symptoms, the most frequently reported included wheals and itching, with some allergic reactions. Even so, the existence of psychological and psychiatric symptoms, which may lead to an alteration of the psychoneuroendocrine-immunological axis, could be glimpsed. Unfortunately, since this part of the survey was not specifically conducted but left to the free will of the respondents, and was not conducted by a health professional specialized in psychology or psychiatry, this number and type of symptoms is probably underreported (242, 251).

Thus, this study revealed some of the circumstances surrounding the resurgence of bed bugs: the presence of high population mobility; the presence of poultry related samples, picking up household goods from public places; the lack of interest on the part of

government agencies, health professionals and researchers; a lack of awareness in the population, as well as a lack of education and knowledge about bed bugs in patients; and the presence of high levels of resistance. Therefore, education, surveillance and control programs should be reinforced to reduce the transfer of these insects and, by default, their economic and health burden, also caused by the use of insecticides in the environment, animals and humans. In other words, the One Health approach should be used to obtain the best results in all its component spheres. It also shows the importance of conducting studies aimed at evaluating the psychological and psychiatric aspects surrounding patients in these infestations, an aspect that has thus far been insufficiently researched.

5.5. FUTURE STEPS

As future steps, some of the following should be considered.

1. Establish Colombian and/or Spanish laboratory colonies of both *C. hemipterus* and *C. lectularius* taking into account the regional distribution of these species.
2. Appraise and assess the entomological collections from museums and universities to evaluate the presence of historically collected samples.
3. Evaluate the presence of resistance-associated sequences in the *kdr* gene in additional populations of Colombian and Spanish bed bugs.
4. Evaluate the bed bug genome using techniques such as low coverage Whole Genome Sequencing (low coverage Whole Genome Sequencing).
5. Evaluate the psychological and psychiatric aspects of people affected by bed bug infestations and assess the possible association between the severity of infestation and the severity of symptoms.
6. Conduct surveys including Integrated Pest Management and Control Companies at national level and the authorities to encourage a larger number of responses.
7. Conduct a national sample collection to assess the presence, distribution, load and risk areas for the acquisition of these parasites.
8. Carry out a sampling at prison level, hospices, homes for the elderly, and at the level of other communities to evaluate the extent and burden of the problem, as well as to create more specific strategies than those proposed here.
9. Evaluate the presence of pathogens in bed bugs.
10. Evaluate other types of resistance such as symbionts, other genetic targets, such as the acetylcholinesterase gene and other loops in the nAChR or epigenetic changes or markers.
11. Evaluate whether genetic resistance patterns are associated with genetic and strain distribution patterns.
12. Evaluate the vector competence of bed bugs in the transmission of *T. cruzi* in nature in Colombia; especially in places where the main vector has not been found or in outbreaks of oral transmission.

13. Carry out research projects in other Latin American countries assessing epidemiological aspects of bed bugs, including insecticide resistance. An interesting starting point could be the samples donated by Diego García, from Export Agrícola, Venezuela, who donated approximately thirty samples. These samples were identified as *C. hemipterus*.
14. Design a national programme for surveillance of infestations and resistance of bed bugs, which favours an adequate interaction between the different human, veterinary and environmental spheres, among which the Integrated Pest Control Companies.

6. CONCLUSIONS

This PhD Thesis, in spite of its limitations, covers a subject of public health importance, in which, although focused on the human sphere, an important look at how bed bug infestations could be intervened through the One Health approach is offered. By the intervention of two major spheres, the environmental sphere (accumulation of household goods, the inappropriate disposal of used furniture, etc) and the animal sphere, to obtain optimal health outcomes, favors humans and animals as well as the environment in an intertwined manner. Therefore, the appropriate intervention of the human and animal spheres (chicken farms), through control measures that do not (only) depend on insecticides is essential. This especially refers to: the reduction of the impact of insecticides on the environment and on human and animal populations, and most importantly to the reduction of the prevalence of insecticide resistance in bed bug populations.

Therefore, it should be emphasized that this thesis contributes to the knowledge concerning bed bugs, which are presented as the following conclusions.

- 1) Historical reports on the presence of both bed bug species, *C. hemipterus* and *C. lectularius*, in Colombia have been confirmed.
- 2) No established populations of the tropical bed bug were found in Spain, at least in the samples from Madrid, as only the common bed bug was collected.
- 3) No established populations of *C. lectularius* were found in Hong Kong, at least in this sampling, where only the tropical bed bug seems to exist.
- 4) The populations of the tropical bed bug and the common bed bug have shown, in their respective regions, according to the results of the survey of pest control companies, an important resurgence; these results also seem to suggest that bed bugs never completely disappeared from Colombia and Spain.
- 5) Insecticide resistance is highly prevalent in *C. hemipterus* and *C. lectularius* in European, North American and Asian populations:
 - a. 80% of the analyzed samples of *C. lectularius* presented some type of mutation in the *kdr* gene;

- b. 100% of the analyzed samples of *C. hemipterus* presented mutations in the *kdr* gene.
- 6) Several of the mutations reported in the VSGC gene were found in Colombian and Spanish bed bug populations; mutations which are associated with pyrethroid resistance in other studies.
 - 7) A possible new mutation was found in the Interlinker III-IV of the *kdr* gene in populations of *C. lectularius* (F1459C) and in *C. hemipterus* specimens (F1465C), this mutation produces a similar change to the one found in mosquitoes which is associated to pyrethroid resistance. This possible novel mutation in bed bugs is a finding that must be confirmed.
 - 8) No insecticide resistance associated mutations were found in the nicotinic acetylcholine receptor; more studies are needed to assess this insecticide target site.
 - 9) The majority of metabolically analyzed strains showed high activity of at least one of the enzymes. In *C. hemipterus*, one of the two strains showed high activity of two of the three enzyme groups.
 - 10) The populations associated with chicken farms did not necessarily show high levels of metabolic resistance, although target site mutations associated with molecular resistance were present.
 - 11) Patients reported low levels of knowledge regarding bed bugs, a finding that should be confirmed.
 - 12) The collection of dodgy household items from the street is an important antecedent for bed bug infestations.
 - 13) Education of people affected by bed bug infestations remains a crucial aspect of bed bug control.
 - 14) There is still room for improvement in the intervention of infestations in both Spain and Colombia
 - 15) Further studies assessing the distribution, burden, epidemiology and resistance status of bed bug populations must be carried out in Spain, Colombia and other Latin American countries.

7. REFERENCIAS

1. Brüssow H, Brüssow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microbial Biotechnology*. 2021;14(5):1860-70.
2. Tsoucalas G, Kousoulis A, Sgantzios M. The 1918 Spanish Flu Pandemic, the Origins of the H1N1-virus Strain, a Glance in History. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*. 2016;2(4):23-8.
3. Dantas-Torres F, Chomel BB, Otranto D. Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. *Trends in Parasitology*. 2012;28(10):437-46.
4. Zareen S, Mursalin SM. Managing dengue fever by using the one health approach and electronic surveillance. *Online Journal of Public Health Informatics*. 2015;7(1):218.
5. Franco AO, Gomes MGM, Rowland M, Coleman PG, Davies CR. Controlling malaria using livestock-based interventions: a One Health approach. *PLOS One*. 2014;9(7):e101699.
6. Tribín HAS. Aspectos históricos y geográficos de algunas enfermedades importantes en Colombia. Granada UMN, editor. Bogotá, Colombia Universidad Militar Nueva Granada; 2012. 676 p.
7. Heukelbach J, De Oliveira FAS, Hesse G, Feldmeier H. Tungiasis: a neglected health problem of poor communities. *Tropical Medicine & International Health*. 2001;6(4):267-72.
8. Coccia M. Meta-analysis to explain unknown causes of the origins of SARS-COV-2. *Environmental Research*. 2022;211:113062.
9. Domingo JL. An updated review of the scientific literature on the origin of SARS-CoV-2. *Environmental Research*. 2022;215:114131.
10. Ellison DH. Nonlethal Chemical Agents and Biological Warfare Agents. Ellison DH, editor. Florida, USA: CRC press; 2022.
11. Nie J-B. In the shadow of biological warfare: conspiracy theories on the origins of COVID-19 and enhancing global governance of biosafety as a matter of urgency. *Journal of Bioethical Inquiry*. 2020;17(4):567-74.

12. Retief FP, Cilliers L. Epidemics of the Roman Empire, 27 BC-AD 476. *South African Medical Journal*. 2000;90(3):267-72.
13. Marciniak S, Prowse TL, Herring DA, Klunk J, Kuch M, Duggan AT, et al. Plasmodium falciparum malaria in 1st–2nd century CE southern Italy. *Current biology : CB*. 2016;26(23):R1220-R2.
14. WHO. Report of the status of malaria eradication in the Americas. Washington DC, USA: WHO, Committee MR; 1966.
15. Tribín HAS. Arqueomedicina de Colombia Prehispánica. Edifarni, editor. Bogotá, Colombia: Caja de Compensación Familiar; 1992. 80 p.
16. Usinger RL. Monograph of Cimicidae (Hemiptera, Heteroptera). RH Arnett J, Williams R, Stone A, Hodson A, editors. Maryland, United States of America: Entomological Society of America; 1966. 582 p.
17. Doggett SL, Miller DM, Lee C-Y. Advances in the biology and management of modern bed bugs. Doggett SL, Miller DM, Lee C-Y, editors. New Jersey, USA: John Wiley & Sons; 2018. 430 p.
18. Doggett SL, Dwyer DE, Peñas PF, Russell RC. Bed bugs: clinical relevance and control options. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(1):164-92.
19. Pinto LJ, Cooper R, Kraft SK. The complete guide to bed bugs and their control. Pinto LJ, Cooper R, Kraft SK, editors. California, USA: Pinto & Associates, Incorporated; 2007. 375 p.
20. Zorrilla-Vaca A, Silva-Medina MM, Escandón-Vargas K. Bedbugs, *Cimex* spp.: their current world resurgence and healthcare impact. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2015;5(5):342-52.
21. Levin ML. Medical entomology for students. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20(8):1428.
22. Mullen GR, Durden LA. Medical and veterinary entomology. Valutkevich A, editor. United States of America: Academic Press; 2019. 792 p.
23. Lee RD. The biology of the Mexican chicken bug, *Haematosiphon inodorus* (Dugés)(Hemiptera: Cimicidae). *Pan-Pacific Entomologist*. 1955;31:47-61.
24. Kulash WM. DDT for control of bedbugs in poultry houses. *Poultry Science*. 1947;26(1):44-7.

25. Steelman CD, Szalanski AL, Trout R, McKern JA, Solorzano C, Austin JW. Susceptibility of the bed bug *Cimex lectularius* L. (Heteroptera: Cimicidae) collected in poultry production facilities to selected insecticides. *Journal of Agricultural and Urban Entomology*. 2008;25(1):41-51.
26. Steelman C. Biology and control of bed bugs. *Avian Advice*. 2000;2:10-5.
27. Davies T, Field L, Williamson M. The re - emergence of the bed bug as a nuisance pest: implications of resistance to the pyrethroid insecticides. *Medical and Veterinary Entomology*. 2012;26(3):241-54.
28. Axtell R, Arends J. Ecology and management of arthropod pests of poultry. *Annual Review of Entomology*. 1990;35(1):101-26.
29. Axtell RC. Poultry integrated pest management: status and future. *Integrated Pest Management Reviews*. 1999;4(1):53-73.
30. Reinhardt K, Siva-Jothy MT. Biology of the bed bugs (Cimicidae). *Annual Review of Entomology*. 2007;52(1):351-74.
31. Roth S, Balvín O, Di Iorio O, Siva-Jothy MT, Benda P, Calva O, et al. A molecular phylogeny of bedbugs elucidates the evolution of host associations and sex-reversal of reproductive trait diversification. *BioRxiv*. 2018:367425.
32. Roth S, Balvín O, Siva-Jothy MT, Di Iorio O, Benda P, Calva O, et al. Bedbugs Evolved before Their Bat Hosts and Did Not Co-speciate with Ancient Humans. *Current biology : CB*. 2019;29(11):1847-53.e4.
33. Reinhardt K. Pesets' ola: Which bed bug did the Hopi know?(A present for Robert Leslie Usinger's 100th birthday). *American Entomologist*. 2012;58(1):58-9.
34. Panagiotakopulu E, Buckland PC. *Cimex lectularius* L., the common bed bug from Pharaonic Egypt. *Antiquity*. 1999;73(282):908-11.
35. Busvine JR. Insects, hygiene and history. Bowler PJ, editor. Great Britain: Bloomsbury Publishing; 2015.
36. Riley WA, Johannsen OA. Medical entomology: a survey of insects and allied forms which affect the health of man and animals. *American Journal of Public Health - Nations Health*. 1932;22:1017-8.
37. Borel B. Infested: how the bed bug infiltrated our bedrooms and took over the world. Press CU, editor. United States of America: University of Chicago Press; 2015.

38. Buckley R, King N, Zubrinich T. The role of tourism in spreading dieback disease in Australian vegetation. *Environmental Impact of Ecotourism*. 2004;1(1):317-24.
39. Enk MJ, Caldeira RL, Carvalho OS, Schall VT. Rural tourism as risk factor for the transmission of schistosomiasis in Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004;99:105-8.
40. Akhoundi M, Sereno D, Durand R, Mirzaei A, Briel C, Delaunay P, et al. Bed Bugs (Hemiptera, Cimicidae): Overview of Classification, Evolution and Dispersion. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(12):4576.
41. Eddy C, Jones SC. Bed bugs, public health, and social justice: part 1, a call to action. *Journal of Environmental Health Research*. 2011;73(8):8-14.
42. Weirauch C, Schuh RT, Cassis G, Wheeler WC. Revisiting habitat and lifestyle transitions in Heteroptera (Insecta: Hemiptera): insights from a combined morphological and molecular phylogeny. *Cladistics*. 2019;35(1):67-105.
43. Hamlili FZ, Bérenger JM, Parola P. Cimicids of Medical and Veterinary Importance. *Insects*. 2023;14(4):392.
44. Henry TJ. Biodiversity of Heteroptera. *Insect Biodiversity* 2017. p. 279-335.
45. Hornok S, Murányi D, Kontschán J, Tan Tu V. Description of a new bat-associated bug species of the *Cimex lectularius* group from Vietnam. *Acta veterinaria Hungarica*. 2018;66(4):607-12.
46. Hornok S, Szentiványi T, Takács N, Kovács ÁB, Glaizot O, Christe P, et al. Latrocimicinae completes the phylogeny of Cimicidae: meeting old morphologic data rather than modern host phylogeny. *Parasites & Vectors*. 2021;14(1):441.
47. Ossa G, Johnson JS, Puisto AIE, Rinne V, Sääksjärvi IE, Waag A, et al. The Klingon batbugs: Morphological adaptations in the primitive bat bugs, *Bucimex chilensis* and *Primicimex cavernis*, including updated phylogeny of Cimicidae. *Ecology and Evolution*. 2019;9(4):1736-49.
48. Henry TJ. Catalog of the Heteroptera or true bugs, of Canada and the Continental United States. Francis T, editor. Boca Ratón, Florida, USA: CRC Press; 2019.
49. Ryckman RE, Ueshima N. Biosystematics of the *Hesperocimex* complex (Hemiptera: Cimicidae) and avian hosts (Piciformes: Picidae; Passeriformes: Hirundinidae). *Annals of the Entomological Society of America*. 1964;57(5):624-38.

50. Ryckman R, Bentley D, Archbold E. Bulletin of the Society of Vector Ecologists. *Bulletin of the Society of Vector Ecologists*. 1981;6(4):93-142.
51. Poggio MG, Di Iorio O, Turienzo P, Papeschi AG, Bressa MJ. Heterochromatin characterization and ribosomal gene location in two monotypic genera of bloodsucker bugs (Cimicidae, Heteroptera) with holokinetic chromosomes and achiasmatic male meiosis. *Bulletin of Entomological Research*. 2014;104(6):788-93.
52. Carpintero DL. Cimicidos de Argentina. *Plagas, Ambiente y Salud*. 2012;50:6-8.
53. Poggio MG. Aportes al conocimiento de los cromosomas holocíneticos de Hemiptera: estudios citogenéticos y evolutivos en especies de Cimicomorpha. https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n5219_Poggio.pdf: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2012.
54. Carpintero DL, Berkunsky I, Aramburú RM. Primer registro del Calancate Común *Aratinga a. acuticaudata* (Aves: Psittacidae) como huésped nativo primario de *Ornithocoris toledo* Pinto (Hemiptera: Heteroptera: Cimicidae). *Revista del Museo Argentino de Ciencias Naturales*. 2011;13(2):205-12.
55. Di Iorio O, Bulit F, Aldatz F, Massoni V. Insects found in birds' nests from Argentina: *Tachycineta leucorrhoa leucorrhoa* (Vieillot, 1817)[Aves: Hirundinidae], a new host for *Acanthocrios furnarii* (Cordero & Vogelsang, 1928)[Hemiptera: Cimicidae]. *Zootaxa*. 2008;1896(1):1–24.
56. Turienzo P, Iorio OD. Insects found in birds' nests from Argentina. *Furnarius rufus* (Gmelin, 1788)(Aves: Furnariidae) and their inquiline birds, the true hosts of *Acanthocrios furnarii* (Cordero & Vogelsang, 1928)(Hemiptera: Heteroptera: Cimicidae). *Zootaxa*. 2010(2700):1-112.
57. Poggio MG, Bressa MJ, Papeschi AG, Di Iorio O, Turienzo P. Insects found in birds' nests from Argentina: cytogenetic studies in Cimicidae (Hemiptera) and its taxonomical and phylogenetic implications. *Zootaxa*. 2009;2315(1):39-46.
58. Di Iorio O, Turienzo P, Bragagnolo L, Santillan MA, Grande JM. New family host and records of *Acanthocrios furnarii* (Cordero & Vogelsang, 1928)(Hemiptera: Cimicidae) from Argentina, and implications in the transmission mechanism of cimicid bugs among birds' nests. *Zootaxa*. 2013;3630(3):582-90.

59. Di Iorio O, Turienzo P. Insects found in birds' nests from the Neotropical Region (except Argentina) and immigrant species of Neotropical origin in the Nearctic Region. *Zootaxa*. 2009;2187(1):1-144.
60. Grillo Ravelo H. Los Heterópteros de Cuba. *Revista de Protección Vegetal: Universidad Central Marta Abreu de Las Villas*; 2004. p. 172.
61. González MMH-G, Sánchez ER, Novoa NM, García IF, Merino RR-L, Velázquez DR, et al. Tipos de Insecta depositados en el Instituto de Ecología y Sistemática, Cuba. *Poeyana*. 2002;488:15-32.
62. Record Z. Nuevo genero nidicola de Cimicidae (Heteroptera) de Cuba. *Caribbean Journal of Science*. 1994;30:3-4.
63. Welch K, editor First distributional records of *Cimexopsis nyctalis* List (Hemiptera: Cimicidae) in Connecticut. *Proceedings of the Entomological Society of Washington*; 1990.
64. Swanson DR. A synopsis of the Cimicoidea (Heteroptera) of Michigan. *Great Lakes Entomol*. 2016;49(3-4):115-45.
65. Lee RD. New locality records for *Cimexopsis nyctalis* List, the chimney swift bug (Hemiptera: Cimicidae). *Bulletin of the Brooklyn Entomological Society*. 1955;50(2):51-2.
66. List G. Three new Genera and three new Species of Cimicidae from North America. *Proceedings of the Biological Society of Washington*. 1925;38(23).
67. Riley WA, Johannsen OA. Medical Entomology. A Survey of Insects and Allied Forms which Affect the Health of Man and Animals. Riley WA, Johannsen OA, editors. United Kingdom: Ulan Press; 1932. 370 p.
68. Kassianoff L. Etude morphologique et biologique de la famille des Cimicidés. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*. 1937;15(2):97-124.
69. Usinger R. Key to the North American Cimicidae. 3 ed. Herms W, editor. New York: Macmillan Co.; 1939.
70. Di Iorio O, Turienzo P, Masello J, Carpintero DL. Insects found in birds' nests from Argentina. *Cyanoliseus patagonus* (Vieillot, 1818)[Aves: Psittacidae], with the description of *Cyanolicimex patagonicus*, gen. n., sp. n., and a key to the genera of Haemosiphoninae (Hemiptera: Cimicidae). *Zootaxa*. 2010;2728(1):1-22.

71. Bressa MJ, Iorio OD, Zarza MJ, Chirino MG, Iuri HA, Turienzo P. Behaviour, feeding and cytogenetic features of the wingless blood-sucking ectoparasite *Cyanolicimex patagonicus* (Heteroptera: Cimicidae). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2021;93(e20200852):1-15.
72. Grubb TG. *Haematosiphon inodorus* (Hemiptera: Cimicidae) in a nest of a Bald Eagle (*Haliaeetus leucocephalus*) in Arizona. *Journal of Wildlife Diseases*. 1986;22(1):125-7.
73. McFadzen M, Vekasy M, Morishita T, Greve J. Northern range extension for *Haematosiphon inodorus* (Dugès)(Hemiptera: Cimicidae). *Pan-Pacific Entomologist*. 1996;72(1):41-2.
74. Dudek BM, Henderson MT, Hudon SF, Hayden EJ, Heath JA. Haematophagous ectoparasites lower survival of and have detrimental physiological effects on golden eagle nestlings. *Conservation Physiol*. 2021;9(1):coab060.
75. McFadzen ME, Marzluff JM. Mortality of Prairie Falcons during the fledging-dependence period. *The Condor*. 1996;98(4):791-800.
76. Morales-Yañez I, Rodríguez-Estrella R. Golden Eagle Nestlings Infested by Mexican Chicken Bugs in Chihuahua, Mexico. *Journal of Raptor Research*. 2019;53(1):111-3.
77. Santillán M, Carpintero DL, Galmes MA, Sarasola J. Presence of cimicid bugs (Hemiptera: Cimicidae) on a Crowned Eagle (*Harpyhaliaetus coronatus*) nestling. *Journal of Raptor Research*. 2009;43(3):255-6.
78. Usinger R. Native Hosts of the Mexican Chicken Bug, *Haematosiphon inodora* (Dugès)(Hemiptera, Cimicidae). *Pan-Pacific Entomologist*. 1947;23(3):140.
79. Dugès A. *Acanthia inodora*. A Dug (Chinches de gallos) *La Naturaleza*. 1891;2:169-70.
80. Townsend C. Notes on the coruco, a Hemipterous insect which infests poultry in Southern New Mexico. *Proceedings of the Entomological Society of Washington*. 1893;3:40-2.
81. Champion G. Insecta. Rhynchota. Hemiptera-Heteroptera. Francis Ta, editor. London: RH Porter; 1901.

82. Nuñez A. Dermatitis causada por *Haematosiphon inodora* (Dugès, 1892). *Medicina*. 1946;26(501):45-51.
83. Wilson N, Oliver GV. Noteworthy records of two ectoparasites (Cimicidae and Hippoboscidae) from the turkey vulture in Texas. *The Southwestern Naturalist*. 1978;23(2):305-7.
84. Davis RS, Hodgson EW. Human Parasites. University US, editor. Utah, USA: Utah State University Extension and Utah Plant Pest Diagnostic Laboratory; 2008.
85. Flores RGR, Martínez OG, Quintanilla JÁV, Peña SRS. Especies de Hemiptera-Heteroptera asociadas a *Opuntia* spp. y *Nopalea* spp. en el Desierto Chihuahuense Mexicano. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*. 2017;8(8):1773-84.
86. Ryckman R, Ueshima N. *Hesperocimex cochimiensis* new species, from Baja California, Mexico (Hemiptera: Cimicidae). *Proceedings of the Entomological Society of Washington*. 1963;65(3):247-9.
87. Cranshaw W, Camper M, Peairs F. Bat bugs, bed bugs and relatives. In: Press CU, editor. Insect series | Home and Garden. Colorado, USA: Colorado State University. Libraries; 2009.
88. Cranshaw W, Ewals-Strain B. Bed bug lookalikes-bat bugs and swallow bugs in Colorado. Press CU, editor. Colorado, USA: Colorado State University. Libraries; 2009.
89. Lattin J, Schuh J. *Hesperocimex coloradensis* List in Oregon (Hemiptera: Cimicidae). *Pan-Pacific Entomologist*. 1959;35:175-6.
90. Lee RD, Ryckman RE. First precise locality record of *Hesperocimex coloradensis* List from Mexico (Hemiptera, Cimicidae). *Proceedings of the Entomological Society of Washington*. 1955;57(4):164.
91. Ryckman RE. Description and biology of *Hesperocimex sonorensis*, new species, an ectoparasite of the purple martin (Hemiptera: Cimicidae). *Annals of the Entomological Society of America*. 1958;51(1):33-47.
92. Proudfoot GA, Usener JL, Teel PD. Ferruginous Pygmy-Owls: a new host for *Protocalliphora sialia* and *Hesperocimex sonorensis* in Arizona. *The Wilson Journal of Ornithology*. 2005;117(2):185-8.

93. Bastos AQ, Freitas SP, Lopes CM, Gonçalves TC, Santos-Mallet JR. Morphology of the Eggs of *Ornithocoris pallidus* (Hemiptera, Cimicidae, Haemosiphoninae). *Journal of Medical Entomology*. 2021;58(1):486-8.
94. Wilson N, Smith GC, Sykes DL. An additional record of *Ornithocoris pallidus* (Hemiptera: Cimicidae) for the United States. *Journal of Medical Entomology*. 1986;23(5):575.
95. Ryckman RE, RE R, DG B. The Cimicidae of the Americas and oceanic islands, a checklist and bibliography. *Bulletin of the Society for Vector Ecologists*. 1981;6(50):93-142.
96. Pires MS, Luz HR, Peckle M, Silva CBd, Vitari GLV, Costa RLd, et al. Occurrences of *Ornithocoris toledo* (Cimicidae) on a free-range chicken farm in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. 2018;27:396-400.
97. Jurberg J, Milward de Azevedo E. Contribuição para o estudo da morfologia de *Ornithocoris toledo* Pinto, 1927 (Hemiptera, Cimicidae). *Brazilian Journal of Biology*. 1982;42(1):25-262.
98. Aramburú R, Calvo S, Alzugaray ME, Cicchino A. Ectoparasitic load of monk parakeet (*Myiopsitta monachus*, Psittacidae) nestlings. *Ornitología Neotropical*. 2003;14:415-8.
99. Aramburú RM, Campos Soldini MP. Presencia de *Psitticimex uritui* (Hemiptera: Cimicidae) en nidos de caserote *Pseudoseisura lophotes* (Passeriformes: Furnariidae) en la provincia de Entre Ríos. *Revista de la Sociedad Entomológica Argentina*. 2008;67(4):131-3.
100. Osorio LO. Contribución al estudio de la diversidad de artrópodos en nidos de *Myiopsitta monachus*, en un predio agrícola de Chacras De Coria, Mendoza. https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/15079/tapapdfh.jpg: Universidad Nacional de Cuyo. Facultad de Ciencias Agrarias; 2019.
101. Masello JF, Quillfeldt P. Are haematological parameters related to body condition, ornamentation and breeding success in wild burrowing parrots *Cyanoliseus patagonus*? *Journal of Avian Biology*. 2004;35(5):445-54.
102. Record Z. Un nuevo Cimicidae encontrado en nidos de *Myiopsitta monacha* (Cotorra). *Anales del Instituto de Medicina Regional de Tucumán*. 1946;1(1):337-48.

103. Swenk MH, Mussehl FE. The insects and mites injurious to poultry in Nebraska and their control. In: Burr W, editor. Historical Circulars of the Nebraska Agricultural Experiment Station 1. <https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1093&context=hcnaes>: Agricultural Experiment Station; 1928. p. 30.
104. Gracioli G, Bordignon MO, Moura MO. Ocorrência de *Latrocimex spectans* Lent (Hemiptera, Cimicidae, Latrocimicinae) no Paraná, Brasil. *Revista Brasileira de Zoologia*. 1999;16:913-.
105. Wygodzinsky P. Notas sobre Cimicidae de la República Argentina (Hemiptera). *Anales del Instituto de Medicina Regional*. 1951;3(2):185-97.
106. Autino AG, Claps GL, Sánchez MS, Barquez RM. New records of bat ectoparasites (Diptera, Hemiptera and Siphonaptera) from northern Argentina. *Neotropical Entomology*. 2009;38(2):165-77.
107. Iorio Od. The bat bugs (Hemiptera: Cimicidae) from Argentina: geographic distributions, hosts, and new records. *Zootaxa*. 2012;3349:48-55.
108. Lent H. *Latrocimex spectans* n. gen., n. sp., parasito de morcegos no Brasil. *Brazilian Journal of Biology*. 1941;1(1):41-6.
109. Nascimento LGG. Investigação da ocorrência de infestação por Cimidae (Heteroptera: Cimicomorpha) na região metropolitana de São Paulo, no período de 2004 a 2009. <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-08112010-150433/pt-br.php>: Universidade de São Paulo; 2010.
110. Kock D, Happold DC, Happold M. Cimicidae and Polycetenidae from Malawian Chiroptera (Insecta: Hemiptera). *Senckenbergiana Biologica*. 1998;77:235-40.
111. Marshall AG. Ecology of Insects Ectoparasitic on Bats. *Ecology of Bats*. 2013:369.
112. Newberry K. Aspects of the biology, specific status and control of the bedbugs *Cimex lectularius* and *Cimex hemipterus* in northern Natal and KwaZulu. <https://ukzn-dspace.ukzn.ac.za/handle/10413/10944>: University of Kwazulu-Natal; 1989.
113. Jordan K, Rothschild N. Notes on Clinocoridae, a family of Rhynchota, with the descriptions of a new genus and species. *Novitates Zoologicae*. 1912;19:352-6.

114. Balvín O, Roth S, Vilimova J. Molecular evidence places the swallow bug genus *Oeciacus* Stål within the bat and bed bug genus *Cimex* Linnaeus (Heteroptera: Cimicidae). *Systematic Entomology*. 2015;40(3):652-65.
115. Coetzee M, Segerman J. The description of a new genus and species of cimicid bug from South Africa (Heteroptera Cimicidae Cacodminae). *Tropical Zoology*. 1992;5(2):229-35.
116. Ferris G, Usinger, RL. Notes and descriptions of Cimicidae. *Microentomology*. 1957;22:1-37.
117. Ueshima N. New Species and Records of Cimicidae with Keys. *Pan-Pacific Entomologist*. 1939;44(4):264.
118. Kock D, Aellen V. Cimicidae parasites de Chiroptera du muséum de Genève (Insecta: Hemiptera). *Revue Suisse de Zoologie*. 1987;94(4):873-9.
119. Klein J. Cimicides du Cambodge. III. Description des males de *Crassicimex apsarae*, *Stricticimex parvus* et *Aphrania thnotae* n. sp. (Hemiptera, Cimicidae). *Annales de la Société entomologique de France (NS) Taylor & Francis*. 1970;6(3):713-9.
120. Ferris G, Usinger, RL. A new species of *Aphraniola* from Cambodia (Hemiptera, Cimicidae). *Revue Française d'Entomologie*. 1953;20(2):138-9.
121. Mathur R. A new species of bat-bug—*Aphraniola*—from Dehra Dun (Cimicidae: Hemiptera). *Indian Journal of Entomology*. 1952;14:257-61.
122. Carayon J. Organe de Ribaga et fedcondation chez un Hemiptere Cimicidae du Cambodge; *Aphraniola orientalis*. *Revue Française d'Entomologie*. 1953;20(2):139-46.
123. Hornok S, Szőke K, Boldogh SA, Sándor AD, Kontschán J, Tu VT, et al. Phylogenetic analyses of bat-associated bugs (Hemiptera: Cimicidae: Cimicinae and Cacodminae) indicate two new species close to *Cimex lectularius*. *Parasites & Vectors*. 2017;10(1):439.
124. Rothschild N. On some Species of *Cacodmus*, a Genus of BedBugs (Clinocoridae). *Bulletin of Entomological Research*. 1914;5(1):41-2.
125. Fain A. Notes sur les Punaises parasites de Chiroptères de la République du Zaïre avec description de deux espèces et d'une sous-espèce nouvelles. *Revue de Zoologie et de Botanique Africaines*. 1972;85:187-202.

126. Hiregaudar L, Bal D. Ectoparasites of some bats from India. *Current Science*. 1955;24(7):221-2.
127. Rothschild N. On the Genus *Cacodmus*. *Entomologist's Monthly Magazine*. 1913;2(49):102-3.
128. Bhat H. A review of Indian Cimicidae (Hemiptera—Heteroptera). *Oriental Insects*. 1974;8(4):545-50.
129. Amarga AKS, Yap SA. Search for the blind vampire: First record of *Eoctenes* Kirkaldy in Southern Luzon,(Hemiptera: Polyctenidae), with key to the Cimicoidea, ectoparasitic on bats in the Philippines. *Halteres*. 2017;8:25-9.
130. Quetglas J, Balvín O, Lučan RK, Benda P. First records of the bat bug *Cacodmus vicinus* (Heteroptera: Cimicidae) from Europe and further data on its distribution. *Vespertilio*. 2012;16:243-8.
131. Bendjeddou ML, Loumassine HA, Scheffler I, Bouslama Z, Amr Z. Bat ectoparasites (Nycteribiidae, Streblidae, Siphonaptera, Heteroptera, Mesostigmata, Argasidae, and Ixodidae) from Algeria. *Journal of Vector Ecology*. 2017;42(1):13-23.
132. Aktaş M, Kiyak S. A New Record of *Cacodmus vicinus*, Horvath to the Fauna of Turkey Hemiptera: Cimicidae. *Miscellaneous Paper*. 1990;7(1):1-2.
133. Orlova M, Smirnov D, Vekhnik V, Lukyanenko A, Zabashta A. Ectoparasites and Pathogens of Kuhl's Pipistrelle *Pipistrellus kuhlii* (Kuhl, 1817)(Chiroptera: Vespertilionidae): Our Own and Published Data Review. *Russian journal of biological invasions*. 2020;11(4):348-62.
134. Dollfus R-P, Langeron M, Galliard H. Répertoire des espèces et des genres nouveaux. *Annales Parasitol Humaine et Comparée*. 1931;9(1):88-96.
135. Reinhardt K, Jacobs D. Abundance of *Cacodmus villosus* (Stål, 1855)(Heteroptera: Cimicidae) on its host, *Neoromicia capensis* (Chiroptera: Vespertilionidae). *African Entomology*. 2006;14(2):398-400.
136. Klein J-M. Nouvelles Punaises du Cambodge: *Crassicimex apsarae* n. sp. et *Stricticimex khmerensis* n. sp. *Bulletin de la Société entomologique de France*. 1969;74(3):87-96.

137. Sadílek D. Cytogenetika štěnic (Cimicidae) jako modelových ploštic (Insecta: Heteroptera). <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/30906>: Univerzita Karlova v Praze; 2010.
138. Siva-Jothy M. Trauma, disease and collateral damage: conflict in cimicids. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*. 2006;361(1466):269-75.
139. Lewis D. The distribution of cimicidae (Hemiptera) in the Anglo-Egyptian Sudan. *Parasitology*. 1949;39(4):295-9.
140. Bernard M. *Leptocimex boueti* (Brumpt, 1910): complementary description of male and female. *Entomologie Medicale*. 1970:107-17.
141. Kamimura Y, Mitsumoto H, Lee C-Y. Duplicated female receptacle organs for traumatic insemination in the tropical bed bug *Cimex hemipterus*: adaptive variation or malformation? *PLOS One*. 2014;9(2):e89265.
142. Davis NT. Studies of the reproductive physiology of Cimicidae (Hemiptera)—III. The seminal stimulus. *Journal of Insect Physiology*. 1965;11(9):1199-211.
143. Linnavuori R. Hemiptera of Egypt, with remarks on some species of the adjacent Eremian region. *Annales Zoologici Fennici* 1964;1(4):306-56.
144. Ellis M. The fauna of the limestone caves of Thailand To August 2020. *Phetchabun, Thailand*. 2020.
145. Potiwat R, Sungvornyothin S, Samung Y, Payakkapol A, Apiwathnasorn C. Identification of bat ectoparasite *Leptocimex inordinatus* from bat-dwelling cave, Kanchanaburi province, Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2016;47(1):16-22.
146. Forattini OP. The Cimicidae and their importance in Public Health (Hemiptera-Heteroptera; Cimicidae). *Revista de Saúde Pública*. 1990;24:1-37.
147. Abul-Hab J. On the bed bugs (Hemiptera, Cimicidae) in Iraq. *Bulletic of Endemic Diseases*. 1978;19(1/4):65-76.
148. Horvath G. Revision of the American Cimicidae. *Annales Musei National Hungarici*. 1912;10:257-62.
149. Roubaud É. Cimicides du Soudan français [Hem.]. *Bulletin de la Société entomologique de France*. 1913;18(14):348-51.

150. Ford LJ. The phylogeny and biogeography of the Cimicoidea (Insecta, hemiptera). Connecticut: University of Connecticut Mansfield (CT); 1979.
151. Usinger R, Carayon J. Un Hémiptère Cimicidae nouveau d'Afrique centrale. *Bull de l'Institut Française d'Afrique Noire*. 1967;29:1688-94.
152. Overal W, Wingate L. The biology of the batbug *Stricticimex antennatus* (Hemiptera: Cimicidae) in South Africa. *Annals of the Natal Museum*. 1976;22(3):821-8.
153. Van den Berghe L, Chardome M, Peel E. An African bat trypanosome in *Stricticimex brevispinosus* Usinger, 1959. *The Journal of Protozoology*. 1963;10(2):135-8.
154. Ferris G, Usinger R. A New Species of *Stricticimex* from Kenya (Hemiptera: Cimicidae). *Annals of the Entomological Society of America*. 1959;52(1):81-2.
155. Vazirani T, Advani R. New record of *Stricticimex namru* Usinger (Hemiptera:Cimicidae) from India. *Zoological Survey of India*. 1975;4111(2):194-200.
156. Ghahari H, Moulet P, Ostovan H. An annotated catalog of the Iranian Cimicidae and Largidae (Hemiptera: Heteroptera) and in memoriam Carl Walter Schaefer (1934–2015). *Zootaxa*. 2016;4111(2):194-200.
157. Benda P, Faizolâhi K, Andreas M, Obuch J, Reiter A, Ševčík M, et al. Bats (Mammalia: Chiroptera) of the Eastern Mediterranean and Middle East. Part 10. Bat fauna of Iran. *Acta Societatis Zoologicae Bohemicae*. 2012;76(4):163-582.
158. Williams JE, Imlarp S, Top Jr FH, Cavanaugh DC, Russell PK. Kaeng Khoi virus from naturally infected bedbugs (cimicidae) and immature free-tailed bats. *Bulletin of the World Health Organization* 1976;53(4):365.
159. Fain A, Elsen P. Un nouveau Cimicide du Calneroun: *Stricticimex puylaerti* sr. n. *Revue de Zoologie et de Botanique Africaines*. 1972;85:142-6.
160. Gómez C, Núñez H, Báez P, Elgueta M, Torres-Mura JC. Boletín del Museo Nacional de Historial Natural de Chile. *Boletín del Museo Nacional de Historial Natural de Chile*. 2008;57(1):9-19.
161. Talbot B, Vonhof MJ, Broders HG, Fenton B, Keyghobadi N. Range-wide genetic structure and demographic history in the bat ectoparasite *Cimex adjunctus*. *BMC Evol Biol*. 2016;16(1):268-.

162. Knodel JJ, Beauzay PB, Ganeshiarachichi G. Taking the Bite Out of Bed Bugs. *Great Plains Diagnostic Network*. 2011;1(1).
163. Klein J-M. *Cimex angkorae* n. sp., une nouvelle Punaise du Cambodge [Hem. Cimicidae]. *Bulletin de la Société entomologique de France*. 1969;74(5):139-45.
164. Meyer RP. Field Safety. *Arthropods of Public Health in California - Mosquito Vector Control Association*. 2002;1(1):183.
165. Ribes J, Español ER. Clarícies sobre hemípters de la ciutat de Barcelona i voltants (Heteroptera). *Sessió Conjunta d'Entomologia*. 2001;11:109-28.
166. Haag-Wackernagel D, Bircher AJ. Ectoparasites from feral pigeons affecting humans. *Dermatologia*. 2010;220(1):82-92.
167. Šmaha J. Die Fledermauswanze, *Cimex dissimilis* (Horvath)(Heteropt., Cimicidae), als Lästling in Paneeltafelhäusern. *Anzeiger für Schädlingskunde, Pflanzenschutz, Umweltschutz*. 1976;49(9):139-41.
168. Simov N, Ivanova T, Schunger I. Bat-parasitic *Cimex* species (Hemiptera: Cimicidae) on the Balkan Peninsula, with zoogeographical remarks on *Cimex lectularius* Linnaeus. *Zootaxa*. 2006;1190(1):59-68.
169. Wendt A. *Cimex hemipterus* F. *flavifusca* form. nov.(Hex., Rhynchota). *Zeitschrift für Parasitenkunde*. 1939;11(2):199-201.
170. Johnson CG. The ecology of the bed-bug, *Cimex lectularius* L., in Britain: Report on Research, 1935-40. *J Hyg (Lond)*. 1941;41(4):345-461.
171. Newberry K, Jansen E. The common bedbug *Cimex lectularius* in African huts. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1986;80(4):653-8.
172. Newberry K, Jansen E, Thibaud G. The occurrence of the bedbugs *Cimex hemipterus* and *Cimex lectularius* in northern Natal and KwaZulu, South Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987;81(3):431-3.
173. Rosen S, Hadani A, Lavi AG, Berman E, Bendheim U, Hisham A. The occurrence of the tropical bedbug (*Cimex hemipterus*, Fabricius) in poultry barns in Israel. *Avian Pathology*. 1987;16(2):339-42.
174. Pape R, OConnor B. Diversity and ecology of the macro-invertebrate fauna (Nemata and Arthropoda) of Kartchner Caverns, Cochise County, Arizona, United States of America. *Check List*. 2014;10:761.

175. 山内健生, 赤坂卓美, 岩佐光啓. コウモリトコジラミの北海道十勝地方における新記録. *衛生動物*. 2021;72(1):31-2.
176. Nabeshima K, Sato S, Brinkerhoff RJ, Amano M, Kabeya H, Itou T, et al. Prevalence and Genetic Diversity of *Bartonella* Spp. in Northern Bats (*Eptesicus nilssonii*) and Their Blood-Sucking Ectoparasites in Hokkaido, Japan. *Microbial Ecology*. 2022;85(1):298-306.
177. Adams ME, Jenkins DL. An Early Holocene Record of *Cimex* (Hemiptera: Cimicidae) From Western North America. *Journal of Medical Entomology*. 2017;54(4):934-44.
178. Péricart J. Hémiptères Anthocoridae, Cimicidae et Microphysidae de l'ouest-paléarctique. *Fauna l'Euro Bassin Mediter*. 1972;7:1-404.
179. Országh I, Krumpál M, Cyprich D. Contribution to the knowledge of the martin bug—*Oeciacus hirundinis* (Heteroptera, Cimicidae) in Czechoslovakia. *Zborník Slov Národného Múzea, Prírodné Vedy*. 1990;36:43-60.
180. Krištofik J, Kaňuch P. First record of *Cimex pipistrelli* (Cimicidae) in Slovakia. *Biologia*. 2006;61(2):219-20.
181. Lis B. Nowe stanowiska rzadkich w faunie Polski gatunków pluskwiaków roznoskrzydłych [Hemiptera: Heteroptera]. *Przegląd Zoologiczny*. 2001;45(2):89-93.
182. Wagner E. Wanzen oder Heteropteren. II. Cimicomorpha. Wagner E, editor. Germany: G. Fischer; 1967. 179 p.
183. Roca-Cusachs M, Kim J, Park J, Jung S. Taxonomic review of the predatory stink bugs of the Korean Peninsula (Heteroptera: Pentatomidae: Asopinae), with a key to the Korean species and a discussion of their usefulness as biological control agents. *Journal of Asia-Pacific Entomology*. 2020;23(1):113-23.
184. Brown CR, Brown MB. Between-group transmission dynamics of the swallow bug, *Oeciacus vicarius*. *Journal of Vector Ecology*. 2005;30(1):137-43.
185. Brown CR, Brown MB. Coloniality in the cliff swallow: The effect of group size on social behavior. Press CU, editor. United States of America: University of Chicago Press; 1996.

186. Elov E, Kerzhner I. Bugs of the families Anthocoridae, Cimicidae and Microphysidae (Heteroptera) of the Mongolian People's Republic. *Insects of Mongolia*. 1977;5:203-20.
187. Scaffler I, Dolch D, Ariunbold J, Batsikhan N, Abraham A, Thiele K. Ectoparasites of bats in Mongolia (Ischnopsyllidae, Nycteribiidae, Cimicidae and Spinturnicidae). *Erforschung biologischer Ressourcen der Mongolei / Exploration into the Biological Resources of Mongolia*. 2010;2010(11):367-81.
188. Vinokurov N, Golub V. New data on distribution of Anthocoridae, Cimicidae, Microphysidae and Nabidae in Siberia and the Russian Far East (Heteroptera). *Zoosystematica Rossica*. 2008;17(1):144.
189. Loye J. The life history and ecology of the cliff swallow bug, *Oeciacus vicarius* (Hemiptera: Cimicidae). *Entomologie Médicale Parasitologie*. 1985;23(2):133-9.
190. Ledger JA, Kritzinger A. A new species of *Paracimex* (Hemiptera: Cimicidae): the first avian bug from the Ethiopian Region. *Journal of the Entomological Society of Southern Africa*. 1973;37(2):283-9.
191. Balvín O, Roth S, Talbot B, Reinhardt K. Co-speciation in bedbug *Wolbachia* parallel the pattern in nematode hosts. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-9.
192. Sakamoto JM, Feinstein J, Rasgon JL. *Wolbachia* infections in the Cimicidae: museum specimens as an untapped resource for endosymbiont surveys. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72(5):3161-7.
193. Ueshima N. New Species of *Paracimex*-(Cimicidae-Hemiptera) *Pan-Pacific Entomologist*. 1968;44(1):47.
194. Robl TM. Entwicklung der Arachno-Entomologie am Wissenschaftsstandort Berlin aus veterinärmedizinischer Sicht-von den Anfängen bis in die Gegenwart. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/8677?show=full>: Freie Universität Berlin; 2008.
195. Lent H, Proença MC. *Cimex limai* Pinto, 1927, parasito de morcegos no Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1937;32(2):211-5.
196. Almeida MDd, Rodrigues JMdS, Moreira FFF, Jurberg J. Lista dos Exemplos-Tipo Heteroptera (Insecta: Hemiptera) da Coleção Costa Lima, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. *EntomoBrasilis*. 2014;7(2):151-8.

197. Reinhardt K, Naylor RA, Siva-Jothy MT. Estimating the mean abundance and feeding rate of a temporal ectoparasite in the wild: *Afro cimex constrictus* (Heteroptera: Cimicidae). *International Journal for Parasitology*. 2007;37(8-9):937-42.
198. de Faveaux MA. Les Parasites des Chiroptères-Rôle épidémiologique chez les Animaux et l'Homme au Katanga. *Annales Parasitol Humaine et Comparée*. 1965;40(1):21-38.
199. Anciaux de Faveaux M. Notes éco-éthologiques et parasitologiques sur les Chiroptères cavernicoles du Shaba (Zaïre). *International Journal of Speleology*. 1978;10(9):331-50.
200. Faúndez E. Chinchas (Insecta: Heteroptera) sinantrópicos y hemisinantrópicos de importancia médica y sanitaria en Chile. Noches de Cuarentena y Con-Ciencia; Chile. https://www.researchgate.net/publication/340172351_Chinchas_Insecta_Heteroptera_sinantrópicos_y_hemisinantrópicos_de_importancia_médica_y_sanitaria_en_Chile2020.
201. Barber HG. Description of a new bat bug (Hemiptera-Heteroptera: Cimicidae). *Journal of the Washington Academy of Sciences*. 1941;31(7):315-7.
202. Engel MS. A stem-group cimicid in mid-Cretaceous amber from Myanmar (Hemiptera: Cimicoidea). *Alavesia*. 2008;2(2008):233-7.
203. Povolný D. Kritická studie o štěnicovitých (Het. Cimicidae) v Československu [A critical study on bugs (Heteroptera, Cimicidae) in Czechoslovakia]. *Zoologické listy*. 1957;6:59-80.
204. Péricart J. Family Cimicidae Latreille, 1802—bed-bugs. *Catalogue of the Heteroptera of the Palaearctic Region*. 1996;2:141-4.
205. Rodríguez I. 'Chinchas de cama' reaparecen en Costa Rica 30 años después de desaparecidos. La Nación. 2020.
206. Chang K. Effects of elevated temperature on the mycetome and symbiotes of the bed bug *Cimex lectularius* (Heteroptera). *Journal of Invertebrate Pathology*. 1974;23(3):333-40.
207. Benoit JB, Lopez-Martinez G, Teets NM, Phillips SA, Denlinger DL. Responses of the bed bug, *Cimex lectularius*, to temperature extremes and dehydration: levels of tolerance, rapid cold hardening and expression of heat shock proteins. *Medical and Veterinary Entomology*. 2009;23(4):418-25.

208. Rivnay E. Studies in Tropisms of the Bed Bug *Cimex lectularius* L. *Parasitology*. 1932;24(1):121-36.
209. Mellanby K. A comparison of the physiology of the two species of bed-bug which attack man. *Parasitology*. 1935;27(1):111-22.
210. Benoit JB, Del Grosso NA, Yoder JA, Denlinger DL. Resistance to dehydration between bouts of blood feeding in the bed bug, *Cimex lectularius*, is enhanced by water conservation, aggregation, and quiescence. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;76(5):987-93.
211. Kemper H. Die bettwanze und ihre bekämpfung. Kemper H, editor: Dt. Ges. für Kleintier-u. Pelztierzucht; 1936.
212. CDC. Bed Bugs <https://www.cdc.gov/dpdx/bedbugs/index.html>: CDC; 2017 [
213. McNeill C, Jarrett A, Shreve MD. Bed bugs: current treatment guidelines. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2017;13(6):381-8.
214. Polanco A, Brewster C, Miller D. Population growth potential of the bed bug. *Cimex lectularius* L: A life. 2011.
215. Doggett SL, Russell R. Bed bugs: What the GP needs to know. *Australian Family Physician*. 2009;38(11):880-4.
216. Stutt AD, Siva-Jothy MT. Traumatic insemination and sexual conflict in the bed bug *Cimex lectularius*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(10):5683-7.
217. Reinhardt K, Wong CH, Georgiou AS. Detection of seminal fluid proteins in the bed bug, *Cimex lectularius*, using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Parasitology*. 2009;136(3):283-92.
218. Capinera JL. Encyclopedia of entomology. 2nd edition ed. Capinera JL, editor. Indianapolis, United States of America: Springer Science & Business Media; 2008. 4346 p.
219. Levinson HZ, Levinson AR, Müller B, Steinbrecht RA. Structure of sensilla, olfactory perception, and behaviour of the bedbug, *Cimex lectularius*, in response to its alarm pheromone. *Journal of Insect Physiology*. 1974;20(7):1231-48.

220. CDC, Carr JH. Scanning electron microscopic (SEM) image of the morphology displayed on the ventral surface of a bedbug, *Cimex lectularius*. In: 11739, editor. Public Health Image Library (PHIL). <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=11739>: CDC; 2009.
221. Walpole D. External morphology of the legs of two species of bed bugs (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of the Entomological Society of Southern Africa*. 1987;50(1):193-201.
222. Siva-Jothy MT, Stutt AD. A matter of taste: direct detection of female mating status in the bedbug. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2003;270(1515):649-52.
223. Cragg F. Further Observations on the Reproductive System of *Cimex*, with Special Reference to the Behaviour of the Spermatozoa. *Indian Journal of Medical Research*. 1920;8(1):32-79.
224. Ludwig W, Zwanzig H. Über normalen und abnormalen (inversen, doppelten, sterilen, intersexuellen) Kopulationsapparat der Bettwanzen. *Zeitschrift für Nachwuchswissenschaftler*. 1937;91:136-48.
225. Gillot C. Entomology University of Saskatchewan S, Saskatchewan, Canada, editor. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2005.
226. Ludwig W. über die Genese der Asymmetrieform bei Bettwanzen. *Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen*. 1937;136(2-3):294-312.
227. Reinhardt K, Naylor RA, Siva - Jothy MT. Potential sexual transmission of environmental microbes in a traumatically inseminating insect. *Ecological Entomology*. 2005;30(5):607-11.
228. Lehnert M. Behavior and control of the bed bug, *Cimex lectularius* L.(hemiptera: cimicidae). https://tigerprints.clemson.edu/all_dissertations/1169/: Clemson University; 2013.
229. Dickerson G, Lavoipierre M. Studies on the Methods of Feeding of Bloodsucking Arthropods: II.—The Method of Feeding Adopted by the Bed-Bug (*Cimex Lectularius*) When Obtaining a Blood-Meal from the Mammalian Host. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1959;53(3):347-57.
230. Ennis A, Pearson-Shaver A. Bedbug Bites Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538128/2020> [

231. Francischetti IMB, Calvo E, Andersen JF, Pham VM, Favreau AJ, Barbian KD, et al. Insight into the Sialome of the Bed Bug, *Cimex lectularius*. *J Proteome Res*. 2010;9(8):3820-31.
232. Valenzuela JG, Walker FA, Ribeiro JM. A salivary nitrophorin (nitric-oxide-carrying hemoprotein) in the bedbug *Cimex lectularius*. *Journal of Experimental Biology*. 1995;198(7):1519-26.
233. Valenzuela JG, Charlab R, Galperin MY, Ribeiro JM. Purification, cloning, and expression of an apyrase from the bed bug *Cimex lectularius*. A new type of nucleotide-binding enzyme. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(46):30583-90.
234. Valenzuela JG, Ribeiro JM. Purification and cloning of the salivary nitrophorin from the hemipteran *Cimex lectularius*. *Journal of Experimental Biology*. 1998;201(18):2659-64.
235. Devader C, Webb RJ, Thomas GM, Dale L. *Xenopus* apyrase (xapy), a secreted nucleotidase that is expressed during early development. *Gene*. 2006;367:135-41.
236. Gaire S, Principato S, Schal C, DeVries ZC. Histamine Excretion by the Common Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2022;59:1898-904.
237. Kuhn C, Vander Pan A. Die weltweite Ausbreitung von Bettwanzen stellt auch in Deutschland ein Problem dar. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2014;57(5):524.
238. Lai O, Ho D, Glick S, Jagdeo J. Bed bugs and possible transmission of human pathogens: a systematic review. *Archives of Dermatological Research*. 2016;308(8):531-8.
239. Potter F, Haynes K, Connelly K, Deutsch M, Hardebeck E, Partin D, et al. The sensitivity spectrum: human reactions to bed bug bites. *Pest Control Technology*. 2010;38(2):70-100.
240. Goddard J, deShazo R. Bed bugs (*Cimex lectularius*) and clinical consequences of their bites. *JAMA*. 2009;301(13):1358-66.
241. Eddy C, Jones SC. Bed bugs, public health, and social justice: part 1, a call to action. *Journal of Environmental Health*. 2011;73(8):8-14.

242. Rieder E, Hamalian G, Maloy K, Streicker E, Sjulson L, Ying P. Psychiatric consequences of actual versus feared and perceived bed bug infestations: a case series examining a current epidemic. *Psychosomatics (Washington, DC)*. 2012;53(1):85-91.
243. Burrows S, Perron S, Susser S. Suicide following an infestation of bed bugs. *American Journal of Case Reports*. 2013;14(2013):176-8.
244. Susser SR, Perron S, Fournier M, Jacques L, Denis G, Tessier F, et al. Mental health effects from urban bed bug infestation (*Cimex lectularius* L.): a cross-sectional study. *British medical journal*. 2012;2(5):e000838.
245. Comack E, Lyons J. The Social Impacts of a Bed Bug Infestation on Winnipeg's Inner-city Residents. Winnipeg, MB, Canada: Canadian Centre for Policy Alternatives; 2011.
246. Goddard J, de Shazo R. Psychological effects of bed bug attacks (*Cimex lectularius* L.). *The American Journal of Medicine*. 2012;125(1):101-3.
247. Goodall CE, Reed P. Threat and efficacy uncertainty in news coverage about bed bugs as unique predictors of information seeking and avoidance: An extension of the EPPM. *Health communication*. 2013;28(1):63-71.
248. Pritchard MJ, Hwang SW. Cases: Severe anemia from bedbugs. *CMAJ*. 2009;181(5):287-8.
249. França K, Lotti TM. Psycho-neuro-endocrine-immunology: A psychobiological concept. In: Ahmad S, editor. Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment: Advances in Experimental Medicine and Biology. 996. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-56017-5_11: Springer; 2017. p. 123-34.
250. Aultman JM. Don't let the bedbugs bite: the Cimicidae debacle and the denial of healthcare and social justice. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2013;16(3):417-27.
251. Ashcroft R, Seko Y, Chan LF, Dere J, Kim J, McKenzie K. The mental health impact of bed bug infestations: a scoping review. *International journal of public health*. 2015;60(7):827-37.
252. Metschnikoff E. Über den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1887;109(1):176-92.

253. Burton GJ. Bedbugs in relation to transmission of human diseases: Review of the literature. *Public Health Reports*. 1963;78(6):513-24.
254. Nuttall GHF. On the role of insects, arachnids and myriapods, as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases of man and animals: A critical and historical study. _____ Press _____ JH, _____ editor. <https://www.biodiversitylibrary.org/item/188214#page/1/mode/1up>: The Friedenwald Company; 1899.
255. Zumpt F. Über neuere Untersuchungen zur Rolle der Bettwanzen als Krankheitsüberträger. *Mit einem Beitrag zur Terminologia der Krankheitsübertragung durch Tiere Zbl Bakt I Abt Ref*. 1940;136:401-14.
256. Blakely BN, Hanson SF, Romero A. Survival and transstadial persistence of *Trypanosoma cruzi* in the bed bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2018;55(3):742-6.
257. Salazar R, Castillo-Neyra R, Tustin AW, Borrini-Mayorí K, Náquira C, Levy MZ. Bed bugs (*Cimex lectularius*) as vectors of *Trypanosoma cruzi*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;92(2):331-5.
258. Pietri JE. Case not Closed: Arguments for New Studies of the Interactions between Bed Bugs and Human Pathogens. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(2):619-24.
259. Blacklock B. On the multiplication and infectivity of *T. Cruzi* in *Cimex lectularius*. *British medical journal*. 1914;1(2782):912-3.
260. Angelakis E, Socolovschi C, Raoult D. *Bartonella quintana* in *Cimex* hemipterus, Rwanda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013;89(5):986-7.
261. Porras-Villamil JF. Evaluación de la calidad de la evidencia epidemiológica acerca de la transmisión oral de chagas agudo, estudios de casos y brotes en los últimos 30 años [Master]. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/76498>: Universidad Nacional de Colombia; 2019.
262. Rush WA, Francy DB, Smith GC, Cropp CB. Transmission of an arbovirus by a member of the family Cimicidae. *Annals of the Entomological Society of America*. 1980;73(3):315-8.

263. Adelman ZN, Miller DM, Myles KM. Bed Bugs and Infectious Disease: A Case for the Arboviruses. *PLOS Pathogens*. 2013;9(8):e1003462.
264. Bowhill T. Note on Haematozoa observed in a bat and the occurrence of *Acanthia pipistrelli* Jenyns in South Africa. *Epidemiology & Infection*. 1906;6(3):246-7.
265. Pringault E. *Cimex pipistrelli* Jen. Agent de la transmission de la trypanosomiase des chauves-souris. *Comptes Rendus Séances Soc biologie*. 1914;131:881.
266. Chatton E, Blanc G. Large éclectisme parasitaire de la punaise des lits. Son entretien aux dépens des reptiles. *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 1918;11(5):382-7.
267. Mazzotti L. Experimental Infection of *Haematosiphon inodora* Duges with *Trypanosoma cruzi* Chagas. *Bulletin of the Brooklyn Entomological Society*. 1941;36(2).
268. Lent H. Lista dos artrópodos infestados experimentalmente pelo *Schizotrypanum cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1939;34:595-7.
269. Delaunay P, Blanc V, Del Giudice P, Levy-Bencheton A, Chosidow O, Marty P, et al. Bedbugs and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(2):200-10.
270. Strand MA. Pathogens of cimicidae (bedbugs). *Bulletin of the World Health Organization*. 1977;55(Suppl 1):313.
271. Delaunay P, Blanc V, Del Giudice P, Levy-Bencheton A, Chosidow O, Marty P, et al. Bedbugs and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):200-10.
272. Cockbain A, Hastie A. Susceptibility of the bed bug, *Cimex lectularius* Linnaeus, to *Aspergillus flavus* Link. *Journal of Insect Pathology*. 1961;3:95-7.
273. Rosenholz H, Owsjannikowa O. Ueber die rolle der Wanzen (*Cimex lectularius*) und Zecken (*Ornithodoros moubata*) bei Übertragung des Milzbrandes. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene Erste Abteilung: Originale*. 1929;110:160-4.
274. Leulmi H, Bitam I, Berenger JM, Lepidi H, Rolain JM, Almeras L, et al. Competence of *Cimex lectularius* bed bugs for the transmission of *Bartonella quintana*, the agent of trench fever. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(5):e0003789.
275. Leulmi H, Bitam I, Berenger JM, Lepidi H, Rolain JM, Almeras L, et al. Correction: competence of *Cimex lectularius* bed bugs for the transmission of *Bartonella quintana*, the agent of trench fever. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(6):e0003871.

276. El Hamzaoui B, Laroche M, Parola P. Detection of *Bartonella* spp. in *Cimex lectularius* by MALDI-TOF MS. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2019;64:130-7.
277. Reeves WK, Loftis AD, Gore JA, Dasch GA. Molecular evidence for novel *Bartonella* species in *Trichobius major* (Diptera: Streblidae) and *Cimex adjunctus* (Hemiptera: Cimicidae) from two southeastern bat caves, USA. *Journal of Vector Ecology*. 2005;30(2):339-41.
278. Nuttall GH. Note on the behaviour of Spirochaetae in *Acanthia lectularia*. *Parasitology*. 1908;1(2):143-51.
279. El Hamzaoui B, Laroche M, Bechah Y, Bérenger JM, Parola P. Testing the competence of *Cimex lectularius* bed bugs for the transmission of *Borrelia recurrentis*, the agent of relapsing fever. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;100(6):140-7.
280. Chung H-I. Studies on the Transmission of Relapsing Fever in North China. I. Preliminary Observations. *Chinese Medical Journal*. 1936;50(12).
281. Chung H-L, Wei Y-L. Studies on the Transmission of Relapsing Fever in North China. II. Observations on the Mechanism of Transmission of Relapsing Fever in Man. *American Journal of Tropical Medicine*. 1938;s1-18(6):661-74.
282. Potts R, Scholl JL, Baugh LA, Pietri JE. A Comparative Study of Body Lice and Bed Bugs Reveals Factors Potentially Involved in Differential Vector Competence for the Relapsing Fever Spirochete *Borrelia recurrentis*. *Infection and Immunity*. 2022;90(5):e00683-21.
283. Rosenholz H, Gilbert M. Further Investigations on the Role of Bugs in the Epidemiology of Relapsing Fever. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene*. 1927;103(8):348-53.
284. Saenz VL, Maggi RG, Breitschwerdt EB, Kim J, Vargo EL, Schal C. Survey of *Bartonella* spp. in US bed bugs detects *Burkholderia multivorans* but not *Bartonella*. *PLOS One*. 2013;8(9):e73661.
285. Francis E. Microscopic changes of tularaemia in the tick *Dermacentor andersoni* and the bedbug *Cimex lectularius*. *Public Health Reports (1896-1970)*. 1927;42(45):2763-72.

286. Daiter A. The Bed Bug as a Possible Reservoir of *Rickettsia burneti* (Experimental and Epidemiological Findings). *Problems of Virology*. 1960;5(5):644-52.
287. Weyer F. Beiträge zur Frage der Bedeutung von Bettwanzen als Überträger von Rickettsien. *Zeitschrift Fur Angewandte Zoologie*. 1962;49:61-78.
288. Silverman AL, Qu LH, Blow J, Zitron IM, Gordon SC, Walker ED. Assessment of Hepatitis B virus DNA and Hepatitis C virus RNA in the common bedbug (*Cimex lectularius* L.) and kissing bug (*Rodnius prolixus*). *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(7):2194-8.
289. Taylor P, Morrison J. *Cimex lectularis* as a vector of Hepatitis B. *Central African Journal of Medicine*. 1980;26(9):198-200.
290. Newkirk M, Downe A, Simon J, editors. Fate Of Ingested Hepatitis-B Antigen (HbAg) In Blood-Sucking Insects. Gastroenterol; 1974: WB Saunders Co Independence Square West Curtis Center, Ste 300, Philadelphia.
291. Ogston C, Wittenstein F, London W, Millman I. Persistence of hepatitis B surface antigen in the bedbug *Cimex hemipterus* (Fabr.). *Journal of Infectious Diseases*. 1979;140(3):411-4.
292. Blow JA, Turell MJ, Silverman AL, Walker ED. Stercorarial Shedding and Transtadial Transmission of Hepatitis B Virus by Common Bed Bugs (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2001;38(5):694-700.
293. Jupp P, Prozesky O, McElligott S, Van Wyk L. Infection of the common bedbug (*Cimex lectularius* L) with Hepatitis B virus in South Africa. *South African Medical Journal*. 1978;53(15):598-600.
294. Mayans MV, Hall A, Inskip H, Chotard J, Lindsay S, Alonso P, et al. Risk factors for transmission of Hepatitis B virus to Gambian children. *The Lancet*. 1990;336(8723):1107-9.
295. Davis LG, Weber D, Lemon S. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *The Lancet*. 1989;333(8643):889-93.
296. Brotman B, Prince A, Godfrey H. Role of arthropods in transmission of Hepatitis B virus in the tropics. *The Lancet*. 1973;301(7815):1305-8.

297. Wills W, London WT, Werner B, Pourtaghva M, LAROUZÉ B, Millman I, et al. Hepatitis-B virus in bedbugs (*Cimex hemipterus*) from Senegal. *The Lancet*. 1977;310(8031):217-9.
298. Jupp P, Purcell R, Phillips J, Shapiro M, Gerin J. Attempts to transmit Hepatitis B virus to chimpanzees by arthropods. *South African Medical Journal*. 1991;79(3):320-2.
299. Jupp P, McElligott S. Transmission experiments with Hepatitis B surface antigen and the common bedbug (*Cimex lectularius* L). *South African Medical Journal*. 1979;56(2):54-7.
300. Jupp P, McElligott S, Lecatsas G. The mechanical transmission of hepatitis B virus by the common bedbug (*Cimex lectularius* L.) in South Africa. *South African Medical Journal*. 1983;68(1):77-81.
301. Ling J, Persson Vinnersten T, Hesson JC. Identification of Hepatitis C virus in the common bed bug - a potential, but uncommon route for HCV infection? *Emerging Microbes Infection*. 2020;9(1):1429-31.
302. Tomar BS. Hepatitis E in India. *Zhonghua Minguo Xiao er ke yi xue hui za zhi* 1998;39(3):150-6.
303. Webb PA, Happ CM, Maupin GO, Johnson BJ, Ou C-Y, Monath TP. Potential for insect transmission of HIV: experimental exposure of *Cimex hemipterus* and *Toxorhynchites amboinensis* to human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*. 1989;160(6):970-7.
304. Lyons S, Jupp P, Schoub B. Survival of HIV in the common bedbug. *The Lancet*. 1986;328(8497):45.
305. Jupp P, Lyons S. Experimental assessment of bedbugs (*Cimex lectularius* and *Cimex hemipterus*) and mosquitoes (*Aedes aegypti formosus*) as vectors of human immunodeficiency virus. *AIDS (London, England)*. 1987;1(3):171-4.
306. Shortt HE, Swaminath C. The Behaviour of Cultures of *Herpetomonas donovani* in Bed Bugs, *Cimex lectularius* Linn, and *Cimex hemipterus* Fabr. *Indian Journal of Medical Research*. 1924;12(2):391-6.
307. Patton WS, La Prenais H. Studies on the flagellates of the genera *Herpetomonas*, *Crithidia*, and *Rhynchoidomonas*. No. 8. Note on the behavior of *Herpetomonas tropica*

Wright, the parasite of a cutaneous *Herpetomonas* (Oriental sore) in the bed bug, *Cimex hemipterus*, Fabr. *Indian Journal of Medical Research*. 1921;9:240-51.

308. Patton W. Further observations on the Development of *Herpetomonas donovani* in *Cimex rotundatus* and *Cimex lectularius*. *Proceedings of the Third Meeting of the General Malaria Committee held at Madras 18th-20th Nov 1912*. 1913:221-32.

309. Patton W. The development of the parasite of Indian kala-azar (*Herpetomonas donovani* Laveran and Mesnil) in *Cimex rotundatus* Sign. and in *Cimex lectularius* Linn. with some observations on the behaviour of the parasite in (*Onorhinus rubrofasciatus*, de Greer). *Scientific Memoirs of Officers of Medical and Sanitation Department, Government of India, New Series*. 1912;53(38).

310. Blanchard M, Lefrou G, Laigret J. Spirochetose icterigene epidemique observee sur des indigenes a Brazzaville (Afrique Equatoriale Francaise.). *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 1923;16:184-93.

311. Beveridge J. *Cimex lectularius* as a potent cause in transmission of tuberculosis. *New York Academy of Medicine*. 1913(53527):4.

312. Sinka M, Pironon S, Massey N, Longbottom J, Hemingway J, Moyes C, et al. A new malaria vector in Africa: predicting the expansion range of *Anopheles stephensi* and identifying the urban populations at risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(40):24900.

313. Linton Y-M, Dusfour I, Howard T, Manh ND, Dinh TH, Sochant T, et al. *Anopheles (Cellia) epiroticus* (Diptera: Culicidae), a new malaria vector species in the Southeast Asian Sundaicus Complex. *Bulletin of Entomological Research*. 2005;95(4):329-39.

314. Goddard J, Varela-Stokes A, Smith W, Edwards KT. Artificial infection of the bed bug with *Rickettsia parkeri*. *Journal of Medical Entomology*. 2012;49(4):922-6.

315. Braun H, Caspari E. Sur la propagation de maladies d'origine bactérienne par des *Culex* et des punaises. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*. 1938;16(6):543-7.

316. Caspari E. Kann die bettwanze bakterielle infektionserreger verbreiten. *Tipoli Fakultat Mechanik, Istanbul*. 1939;1:972-83.

317. Kumm HW, Frobisher M. Attempts to transmit Yellow Fever with certain Brazilian Mosquitoes (Culicidae) and with Bedbugs (*Cimex hemipterus*). *American Journal of Tropical Medicine*. 1932;s1-12(5):349-61.
318. Aragão H, Lima A. Sobre a transmissão do vírus da febre amarela pelas fezes de mosquitos infectados. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1929;22:101-8.
319. Tonn R, Nelson M, Espinola H, Cardozo J. Notes on *Cimex hemipterus* and *Rhodnius prolixus* from an area of Venezuela endemic for Chagas disease. *Society for Vector Ecology*. 1982;7:49-50.
320. Dias E. Estudos sobre o *Schizotrypanum cruzi*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1934;28:1-111.
321. Brumpt E. Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma cruzi*, transmission de ce trypanosome par *Cimex rotundus*. Rôle régulateur des hotes intermédiaires. Passage à travers la peau. *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 1913;6:172-6.
322. Blacklock B. On the multiplication and infectivity of *T. cruzi* in *Cimex lectularius*. *British medical journal*. 1914;1(2782):912.
323. Gardner R, Molyneux D. *Trypanosoma (Megatrypanum) incertum* from *Pipistrellus pipistrellus*: development and transmission by cimicid bugs. *Parasitology*. 1988;96(3):433-47.
324. Jörg M. *Cimex lectularius* L.(the common bedbug), the vector of *Trypanosoma cruzi*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1992;25(4):277-8.
325. Chang C, Chao D. Comparative study on the insect forms of a low virulence isolate of *Trypanosoma cruzi* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) developed in cimicid bugs and in its regular insect vector species. *Chinese Journal of Entomology*. 1999;19:145-52.
326. Goddard J. Bedbugs and Transmission of *Trypanosoma cruzi* *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(2):210.
327. Grewal MS. Pathogenicity of *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920 in the invertebrate host. *Experimental Parasitology*. 1957;6(2).
328. GREWAL MS. Studies on *Trypanosoma rangeli*, a South American human trypanosome. *Research bulletin of the Panjab University*. 1969;20:449-86.

329. Mazza S, Schreiber F, editors. Infestacion de triatomideos animales silvestras y el hombre en parte sud del Departamento General Obligado Santa Fe. Sixth Congresso Nacional de Medicina Cordoba; 1939.
330. Milzer A. Studies on the transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by arthropods. *Journal of Infectious Diseases*. 1942;70(2):152-72.
331. Burton GJ. Natural and Experimental Infection of Bedbugs with *Wuchereria bancrofti* in British Guiana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1963;12(4):541-7.
332. Gunawardena K. A note on the susceptibility of the tropical bed bug *Cimex hemipterus* to *Wuchereria bancrofti* in Ceylon. *Journal of Medical Entomology*. 1972;9(4):300-.
333. Bacot AW. LXXXII. Notes on the development of *Bacillus pestis* in bugs (*Cimex lectularius*) and their power to convey infection. *Journal of Hygiene*. 1915;14(Suppl):777-92.3.
334. Rogers L, Megaw JW. Tropical medicine. Rogers L, Megaw JW, editors. Nottingham, United Kingdom: J & A Churchill; 1946. 675 p.
335. Cockburn C, Amoroso M, Carpenter M, Johnson B, McNeive R, Miller A, et al. Gram-positive bacteria isolated from the common bed bug, *Cimex lectularius* L. *Entomologica Americana*. 2013;119(1):23-9.
336. Barbarin AM, Hu B, Nachamkin I, Levy MZ. Colonization of *Cimex lectularius* with Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. *Environmental Microbiology*. 2014;16(5):1222-4.
337. Lowe CF, Romney MG. Bedbugs as vectors for drug-resistant bacteria. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(6):1132.
338. Steinhaus EA. A study of the bacteria associated with thirty species of insects. *Journal of Bacteriology*. 1941;42(6):757-90.
339. Benoit JB, Adelman ZN, Reinhardt K, Dolan A, Poelchau M, Jennings EC, et al. Unique features of a global human ectoparasite identified through sequencing of the bed bug genome. *Nature Communications*. 2016;7(1):1-10.
340. Otti O, Naylor RA, Siva-Jothy MT, Reinhardt K. Bacteriolytic activity in the ejaculate of an insect. *American Naturalist*. 2009;174(2):292-5.

341. Otti O, McTighe AP, Reinhardt K. In vitro antimicrobial sperm protection by an ejaculate - like substance. *Functional Ecology*. 2013;27(1):219-26.
342. Reinhardt K, Naylor R, Siva-Jothy MT. Reducing a cost of traumatic insemination: female bedbugs evolve a unique organ. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2003;270(1531):2371-5.
343. Moriyama M, Koga R, Hosokawa T, Nikoh N, Futahashi R, Fukatsu T. Comparative transcriptomics of the bacteriome and the spermatheca of the bedbug *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Applied Entomology and Zoology*. 2012;47(3):233-43.
344. Ulrich KR, Feldlaufer MF, Kramer M, Leger RJS. Inhibition of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae sensu lato* in vitro by the bed bug defensive secretions (E)-2-hexenal and (E)-2-octenal. *BioControl*. 2015;60(4):517-26.
345. Gubler DJ. Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerging Infectious Diseases* 1998;4(3):442.
346. Plowe CV. The evolution of drug-resistant malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103:S11-S4.
347. Johnson M, Hill A. Partial resistance of a strain of bed bugs to DDT residual. *Medical News Letter*. 1948;12(1):26-8.
348. Busvine JR. Insecticide-resistant strains of insects of public health importance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1957;51(1):11-31.
349. Lewis CD, Levine BA, Vargo EL, Schal C, Booth W. Recent Detection of Multiple Populations of the Tropical Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae) Exhibiting *kdr*-Associated Mutations in Hawaii. *Journal of Medical Entomology*. 2020;57(4):1077-81.
350. Busvine JR. Insecticide-resistance in bed-bugs. *Bulletin of the World Health Organization*. 1958;19(6):1041.
351. Myamba J, Maxwell C, Asidi A, Curtis C. Pyrethroid resistance in tropical bedbugs, *Cimex hemipterus*, associated with use of treated bednets. *Medical and Veterinary Entomology*. 2002;16(4):448-51.
352. Lofgren C, Keller J, Burden G. Resistance tests with the bed bug and evaluation of insecticides for its control. *Journal of Economic Entomology*. 1958;51(2):241-4.

353. Romero A, Potter MF, Potter DA, Haynes KF. Insecticide resistance in the bed bug: a factor in the pest's sudden resurgence? *Journal of Medical Entomology*. 2007;44(2):175-8.
354. Lutz A, Machado A. Viagem pelo rio S. Francisco e por alguns dos seus afluentes entre Pirapora e Joazeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1915;7(1):5-50.
355. de Mattos Júnior DG, Serra CMB, Moutinho FFB, de Andrade Pontes LR. Infestação por *Cimex lectularius* Linnaeus, 1758 (Hemiptera: Cimicidae), em escola rural no município de Duas Barras, Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relato de caso. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*. 2015;22(2):89-91.
356. Patiño C. A spotted fever in Tobia, Colombia. *Biomédica* 1937 (2006);26(1):178-93.
357. Antunes PC. Informe sobre una investigación entomológica realizada en Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*. 1937;6(2):65-87.
358. Cambroner-Heinrichs JC, Sánchez-Portilla LS, Calderón-Arguedas Ó, Troyo A. *Cimex lectularius* Linnaeus, 1758 (Hemiptera: Cimicidae) in Costa Rica: first case report confirmed by molecular methods in Central America. *Journal of Medical Entomology*. 2020;57(3):969-73.
359. Hartnack H. 202 Common Household Pests of North America. *JAMA*. 1939;113(11):1058-9.
360. Potter MF. The history of bed bug management. *American Entomologist*. 2011;57:14-25.
361. Busvine J. Recent Progress in the Eradication of Bed Bugs. *Sanitarian*. 1957;65(8):365-9.
362. Kilpinen O, Jensen K-MV, Kristensen M, editors. Bed bug problems in Denmark, with a European perspective. Proceedings of the Sixth International Conference on Urban Pests; 2008: OOK-Press Veszprém.
363. Přiahora M. Die Schädlingsbekämpfung in der ČSSR. *Praktikum bei einem Schädlingsbekämpfer*. 1975;27:9-11.
364. Busvine T. Medical Entomology in Britain. *Annals of Applied Biology*. 1964;53(2):190-9.

365. Mallis A, Story K. The Behavior, Life History, and Control of Household Pests. United States of America: MacNair-Dorland New York; 1969.
366. Bogdaneva E, Roslavitseva S, Slobodin A. Bed bugs (Hemiptera: Cimicidae). *Contemporary situation in Russian Federation and disinsection measures against them* *Dezinfekcionioje Delo*. 2005;4:55-9.
367. Paul J, Bates J. Is infestation with the common bedbug increasing? *British medical journal*. 2000;320(7242):1141.
368. Richards L, Boase C, Gezan S, Cameron M. Are bed bug infestations on the increase within Greater London. *Journal of Environmental Health Research*. 2009;9(1):17-24.
369. Boase C. Bed-bugs - Reclaiming our cities. *Biologist*. 2004;51:9-12.
370. Madge O. Bed Bug Management. In: Practice ECo, editor. <https://www.bedbugfoundation.org/ecop/>: Bed bug Foundation; 2011. p. 36.
371. Fuentes MV, Sainz-Elipe S, Sáez-Durán S, Galán-Puchades M. Bedbug infestations acquired whilst travelling in the European Union. *Revista Ibero-Latinoamericana de Parasitología*. 2010;69(2):204-9.
372. Jourdain F, Delaunay P, Bérenger J-M, Perrin Y, Robert V. The Common bed bug (*Cimex lectularius*) in metropolitan France. Survey on the attitudes and practices of private-and public-sector professionals. *Parasite*. 2016;23(38):1-8.
373. Pietri JE, Yax JA, Agany DD, Gnimpieba EZ, Sheele JM. Body lice and bed bug co-infestation in an emergency department patient, Ohio, USA. *IDCases*. 2020;19:e00696.
374. Sheele JM, Crandall CJ, Chang BF, Arko BL, Dunn CT, Negrete A. Risk factors for bed bugs among urban emergency department patients. *Journal of Community Health*. 2019;44(6):1061-8.
375. Shull A. Navy battles bedbug infestation on Washington-based submarine The News Tribune. 2021.
376. Konishi M. Bed Bugs (en Japonés). *Mushi no bunkashi*. Tokyo, Japón: The Asahi Shimbun Company (Asahi Shinbunsha); 1977.
377. Aoki T. Possibility of the plague transmission by bed bugs (in Japanese). *The Insect World (Konchu Sekai)*. 1901;5:328-34.

378. Hirao M. Bed bug treatments before World War II (in Japanese). *Pest Control*. 2012;32:50-3.
379. Komatsu N, Nakamura H, Fujii K. Distribution of tropical bedbug *Cimex hemipterus* in Okinawa Prefecture, Japan. *Medical Entomology and Zoology*. 2016;67(4):227-31.
380. Wang HY, LS.; Mao, HS. Survey of bed bug infestations in Jiangshan city. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 1997;13:225-6.
381. Reid J, Lim C. A note on the residual life of the insecticide malathion. *Medical Journal of Malaysia*. 1959;13(3):239-42.
382. Reid J. Resistance to dieldrin and DDT and sensitivity to malathion in the bed-bug *Cimex hemipterus* in Malaya. *Bulletin of the World Health Organization*. 1960;22(5):586.
383. How YF, Lee CY. Survey of bed bugs in infested premises in Malaysia and Singapore. *Journal of Vector Ecology*. 2010;35(1):89-94.
384. Tawatsin A, Thavara U, Chompoosri J, Phusup Y, Jonjang N, Khumsawads C, et al. Insecticide resistance in bedbugs in Thailand and laboratory evaluation of insecticides for the control of *Cimex hemipterus* and *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2011;48(5):1023-30.
385. Lee I-Y, Ree H-I, An S-J, Linton JA, Yong T-S. Reemergence of the bedbug *Cimex lectularius* in Seoul, Korea. *The Korean Journal of parasitology*. 2008;46(4):269-71.
386. Lee C. Bed bugs in Asia-Perspective from Southeast Asia. *Global Bed Bug Summit*. 2013:5-6.
387. Ohtaki M, Yamamoto, I. and Shinonaga, S. Two clinical cases of bed bug bites (en Japonés). *Journal of the Japan Organization of Clinical Dermatologists*. 1996;48:141-4.
388. Nose T. Biting of bed bugs (en Japonés). *Practical Dermatology (Hifubyoh Shinryoh)*. 1997;19:445-8.
389. Sawa K. Unexpected bed bug attack (en Japonés). Japan Tourist Hotel Association Magazine. 2009.
390. Hirao M. Bed bug survey result (en Japonés). *Pest Control*. 2013;43(2):47.
391. Wang L, Xu Y, Zeng L. Resurgence of bed bugs (Hemiptera: Cimicidae) in mainland China. *Florida Entomology*. 2013:131-6.

392. Wang L, Cai X, Xu Y. Status of urban bed bug infestations in Southern China: an analysis of pest control service records in Shenzhen in 2012 and Dongguan in 2013. *Journal of Medical Entomology*. 2015;52(1):76-80.
393. Wang C, Wen X. Bed bug infestations and control practices in China: Implications for fighting the global bed bug resurgence. *Insects*. 2011;2(2):83-95.
394. Yan G, Yan H, Hu Y. A report on bed bug control in Lengshuitan city in Hubei province. *Animal Control in Shelter Medicine*. 1986;2:96-8.
395. Yuan B, Wang, L. and Chen, Z.J. Field control of an imported bedbug infestation. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*. 2015;26(4):428-9.
396. Suwannayod S, Chanbang Y, Buranapanichpan S. The life cycle and effectiveness of insecticides against the bed bugs of Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2010;41(3):548-54.
397. Doggett SL, Russell RC, editors. The resurgence of bed bugs, *Cimex* spp.(Hemiptera: Cimicidae) in Australia. Proceedings of the Sixth International Conference on Urban Pests; 2008: Veszprém Pápai út 37/a, Hungary.
398. Jenkins C. Some Insect Pests of Military Camps. *Journal of the Department of Agriculture for Western Australia*. 1942;19(1):13-37.
399. McKeown KC. An Introductory Handbook. McKeown KC, editor. Sydney: Royal Zoological Society of New South Wales; 1944. 303 p.
400. Doggett SL, Orton CJ, Lilly DG, Russell RC. Bed bugs: the Australian response. *Insects*. 2011;2(2):96-111.
401. Coghlan A. Bedbugs bite back. *New Scientist*. 2002;176(2363):1-10.
402. Doggett S, Geary M, Russell R. The Resurgence of Bed Bugs in Australia: With Notes on Their Ecology and Control. *Environmental Health*. 2003;4.
403. Doggett SL, Geary MJ, Crowe WJ, Wilson P, Russell RC. Has the tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae), invaded Australia? *Environmental Health*. 2003;3(4):80.
404. Gratz NG. Insecticide-resistance in bed-bugs and flies in Zanzibar. *Bulletin of the World Health Organization*. 1961;24(4-5):668.
405. Organization WH. Insecticide Resistance and Vector Control. Thirteenth Report of the WHO Expert Committee on Insecticides. Geneva, 20-26 November 1962. *Insecticide*

Resistance and Vector Control Thirteenth Report of the WHO Expert Committee on Insecticides Geneva, 20-26 November 1962. 1963(265).

406. Holstein M. Resistance to dieldrin of *Cimex hemipterus* Fab, in Dahomey, Occidental Africa. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. 1959;52:664-8.

407. Whitehead G. A study of insecticide resistance in a population of bed bugs, *Cimex lectularius* L., and a method of assessing effectiveness of control measures in houses. *Journal of the Entomological Society of Southern Africa*. 1962;25(1):121-7.

408. Shalaby A. Insecticide susceptibility of the bedbug *Cimex lectularius* (Hemiptera; Cimicidae), in Libya. *Journal of the Egyptian Public Health Association*. 1970;45(6):485-99.

409. Insecticides WEC. Insecticide resistance and vector control. Seventeenth report of the WHO Expert Committee on Insecticides. *Insecticide resistance and vector control Seventeenth report of the WHO Expert Committee on Insecticides*. 1970(443).

410. Newberry K. The tropical bedbug *Cimex hemipterus* near the southernmost extent of its range. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990;84(5):745-7.

411. Newberry K. The effects on domestic infestations of *Cimex lectularius* bedbugs of interspecific mating with *C. hemipterus*. *Medical and Veterinary Entomology*. 1989;3(4):407-14.

412. Newberry K, Mchunu Z, Cebekhulu S. Bedbug reinfestation rates in rural Africa. *Medical and Veterinary Entomology*. 1991;5(4):503-5.

413. Vaidyanathan R, Feldlaufer MF. Bed bug detection: current technologies and future directions. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013;88(4):619-25.

414. Newberry K. Production of a hybrid between the bedbugs *Cimex hemipterus* and *Cimex lectularius*. *Medical and Veterinary Entomology*. 1988;2(3):297-300.

415. Gapon D. First records of the tropical bed bug *Cimex hemipterus* (Heteroptera: Cimicidae) from Russia. *Zoosystematica Rossica*. 2016;25(2):239-42.

416. Masini P, Zampetti S, Miñón Llera G, Biancolini F, Moretta I, Romani R, et al. Infestation by the tropical bedbug *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae): first report

in Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(1):e28-e30.

417. Figueroa A. Catalogo de los artropodos de las clases Arachnida e Insecta encontrados en el hombre, los animales y las plantas de la republica de Colombia-III. *Acta Agronómica*. 1953;3(1):1-7.

418. Wattal B, Kalra N. New methods for the maintenance of a laboratory colony of bed-bug, *Cimex hemipterus* Fabricius, with observations on its biology. *Indian Journal of Malariology*. 1961;15(2):157-71.

419. Menon P, Karani N, Narasimhan D. Control of Bedbugs and the Problem of Resistance. *Indian J Pub Health*. 1958;2(4):265-71.

420. Patton W. Notes on the Distribution of the Two Species of Bed-Bug. *Indian Medical Gazette*. 1907;42(2):1-41.

421. Girault AA. The Indian Bedbug and the Kala Azar Disease. *Science*. 1907;25(652):1004.

422. Venkatachalam P, Belavady B. Loss of haemoglobin iron due to excessive biting by bed bugs: a possible aetiological factor in the iron deficiency anaemia of infants and children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1962;56(3):218-21.

423. Abul-Hab J, Shihab B. Ectoparasites of some bats from Iraq. *Bulletin of the Iraq Natural History Museum*. 1990;8(2):59-64.

424. Abul-hab J, editor Further survey for the ectoparasites of bats in Iraq. Proceedings of the 12th International Congress of Speleology, La Chaux-de-Fonds, Switzerland; 1997.

425. Mumcuoglu KY, Shalom U. Questionnaire survey of common bedbug (*Cimex lectularius*) infestations in Israel. *Israel Journal of Entomology*. 2010;40:1-10.

426. El-Azazy OM, Al-Behbehani B, Abdou N-EM. Increasing bedbug, *Cimex lectularius*, infestations in Kuwait. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2013;43(2):415-8.

427. Manuel J. International Environmental Health: invasion of the bedbugs. *Environmental health perspectives*. 2010;118:A429.

428. Potter M, Rosenberg B, Henriksen M. Bugs without borders, defining the global bed bug resurgence. *Pestworld*;

<https://npmapestworld.org/default/assets/file/publicpolicy/executivesummaryreleasetomembersfinal.pdf>: Sept/Oct; 2010. p. 1-5.

429. Moore CG. Interdisciplinary research in the ecology of vector-borne diseases: opportunities and needs. *Journal of Vector Ecology*. 2008;33(2):218-24.

430. Poulin R. Evolutionary ecology of parasites. Press PU, editor. <http://www.jstor.org/stable/j.ctt7sn0x>: Princeton university press; 2011. 342 p.

431. Lavoipierre M. Feeding mechanism of *Haematopinus suis*, on the transilluminated mouse ear. *Experimental Parasitology*. 1967;20(3):303-11.

432. Reinhardt K, Isaac D, Naylor R. Estimating the feeding rate of the bedbug *Cimex lectularius* in an infested room: an inexpensive method and a case study. *Medical and Veterinary Entomology*. 2010;24(1):46-54.

433. Parker GA. Sexual selection and sexual conflict. Cambridge, United States of America: Academic Press, Inc; 1979. 166 p.

434. Reinhardt K, Kempke D, Naylor R, Siva - Jothy M. Sensitivity to bites by the bedbug, *Cimex lectularius*. *Medical and Veterinary Entomology*. 2009;23(2):163-6.

435. Siljander E, Gries R, Khaskin G, Gries G. Identification of the airborne aggregation pheromone of the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Journal of chemical ecology*. 2008;34(6):708-18.

436. Pfiester M, Koehler PG, Pereira RM. Effect of population structure and size on aggregation behavior of *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2009;46(5):1015-20.

437. Aboul-Nasr A, Erakey M. The effect of contact and gravity reactions upon the bed bug, *Cimex lectularius* L. *Bulletin de la Société entomologique d'Égypte*. 1968;52:363-70.

438. Siljander E, Penman D, Harlan H, Gries G. Evidence for male - and juvenile - specific contact pheromones of the common bed bug *Cimex lectularius*. *Applied and Experimental Entomology*. 2007;125(2):215-9.

439. Harraca V, Ryne C, Ignell R. Nymphs of the common bed bug (*Cimex lectularius*) produce anti-aphrodisiac defence against conspecific males. *BMC Biol*. 2010;8:121.

440. Naylor RA. Ecology and dispersal of the bedbug. <https://etheses.whiterose.ac.uk/2244/>: University of Sheffield; 2012.

441. Siljander ED. Intraspecific communication of the common bed bug *Cimex lectularius* Linnaeus (Hemiptera: Cimicidae). <https://summit.sfu.ca/item/8245>: Dept. of Biological Sciences-Simon Fraser University; 2007.
442. Wang D, Wang C, Singh N, Eiden AL, Cooper R, Zha C. Effect of feeding history and time elapsed from field collection on the movement Behavior and Response to stimulation in *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Economic Entomology*. 2017;110(4):1719-27.
443. Weeks E, Logan J, Gezan S, Woodcock C, Birkett M, Pickett J, et al. A bioassay for studying behavioural responses of the common bed bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae) to bed bug-derived volatiles. *Bulletin of Entomological Research*. 2011;101(1):1-8.
444. Olson J, Moon R, Kells S. Off-host aggregation behavior and sensory basis of arrestment by *Cimex lectularius* (Heteroptera: Cimicidae). *Journal of Insect Physiology*. 2009;55(6):580-7.
445. Suchy JT, Lewis VR. Host-seeking behavior in the bed bug, *Cimex lectularius*. *Insects*. 2011;2(1):22-35.
446. How YF, Lee CY. Effects of life stages and feeding regimes on active movement behavior of the tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2010;47(3):305-12.
447. Balvín O, Munclinger P, Kratochvíl L, Vilímová J. Mitochondrial DNA and morphology show independent evolutionary histories of bedbug *Cimex lectularius* (Heteroptera: Cimicidae) on bats and humans. *Parasitology research*. 2012;111(1):457-69.
448. Booth W, Balvín O, Vargo EL, Vilímová J, Schal C. Host association drives genetic divergence in the bed bug, *Cimex lectularius*. *Molecular ecology*. 2015;24(5):980-92.
449. Wawrocka K, Balvín O, Bartonička T. Reproduction barrier between two lineages of bed bug (*Cimex lectularius*) (Heteroptera: Cimicidae). *Parasitology research*. 2015;114(8):3019-25.
450. DeVries ZC, Santangelo RG, Booth W, Lawrence CG, Balvín O, Bartonička T, et al. Reproductive compatibility among populations and host-associated lineages of the common bed bug (*Cimex lectularius* L.). *Ecology and Evolution*. 2020;10(20):11090-9.

451. DeVries Z, Mick R, Balvín O. Aggregation behavior and reproductive compatibility in the family Cimicidae. *Nature*. 2017;7(1):1-10.
452. Wawrocka K, Bartonička T. Two different lineages of bedbug (*Cimex lectularius*) reflected in host specificity. *Parasitology research*. 2013;112(11):3897-904.
453. Balvín O, Bartonička T, Pilařová K, DeVries Z, Schal C. Discrimination between lineage-specific shelters by bat- and human-associated bed bugs does not constitute a stable reproductive barrier. *Parasitology research*. 2017;116(1):237-42.
454. Cooper R, Wang C, Singh N. Mark-Release-Recapture Reveals Extensive Movement of Bed Bugs (*Cimex lectularius* L.) within and between apartments. *PLOS One*. 2015;10(9):e0136462.
455. Stradling D. The estimation of worker ant populations by the mark-release-recapture method: an improved marking technique. *Journal of Animal Ecology*. 1970;39(3):575-91.
456. Wang C, Gibb T, Bennett GW. Evaluation of two least toxic integrated pest management programs for managing bed bugs (Heteroptera: Cimicidae) with discussion of a bed bug intercepting device. *Journal of Medical Entomology*. 2009;46(3):566-71.
457. Wang C, Saltzmann K, Chin E, Bennett GW, Gibb T. Characteristics of *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), infestation and dispersal in a high-rise apartment building. *Journal of Economic Entomology*. 2010;103(1):172-7.
458. Haynes K, Romero A, Hassell R, Potter M. The secret life of bed bugs. *PestWorld*. 2008;4(8).
459. Potter M, Gordon J, Goodman M, Hardin T. Mapping bed bug mobility. *Pest Control Technology*. 2013;41(6):72-4.
460. Saenz VL, Booth W, Schal C, Vargo EL. Genetic analysis of bed bug populations reveals small propagule size within individual infestations but high genetic diversity across infestations from the eastern United States. *Journal of Medical Entomology*. 2012;49(4):865-75.
461. Booth W, Saenz VL, Santangelo RG, Wang C, Schal C, Vargo EL. Molecular markers reveal infestation dynamics of the bed bug (Hemiptera: Cimicidae) within apartment buildings. *Journal of Medical Entomology*. 2012;49(3):535-46.

462. Fountain T, Duvaux L, Horsburgh G, Reinhardt K, Butlin RK. Human-facilitated metapopulation dynamics in an emerging pest species, *Cimex lectularius*. *Molecular ecology*. 2014;23(5):1071-84.
463. Pfeister M, Koehler PG, Pereira RM. Traumatic insemination in bed bugs. *American Entomologist*. 2009;55:244-9.
464. Mellanby K. The physiology and activity of the bed-bug (*Cimex lectularius* L.) in a natural infestation. *Parasitology*. 1939;31(2):200-11.
465. Talbot B, Balvín O, Vonnhof MJ, Broders HG, Fenton B, Keyghobadi N. Host association and selection on salivary protein genes in bed bugs and related blood-feeding ectoparasites. *Royal Society Open Science* 2017;4(6):170446.
466. Talbot B, Vonnhof MJ, Broders HG, Fenton B, Keyghobadi N. Host association influences variation at salivary protein genes in the bat ectoparasite *Cimex adjunctus*. *Journal of evolutionary biology*. 2018;31(5):753-63.
467. Bellinvia S, Spachholz A, Borgwardt I, Schauer B, Otti O. Female immunity in response to sexually transmitted opportunistic bacteria in the common bedbug *Cimex lectularius*. *Journal of Insect Physiology*. 2020;123:104048.
468. Bellinvia S, Johnston PR, Mbedi S, Otti O. Mating changes the genital microbiome in both sexes of the common bedbug *Cimex lectularius* across populations. *Proceedings: Biological Sciences*. 2020;287(1926):1-10 (20200302).
469. Meriweather M, Matthews S, Rio R, Baucom RS. A 454 survey reveals the community composition and core microbiome of the common bed bug (*Cimex lectularius*) across an Urban Landscape. *PLOS One*. 2013;8(4):e61465.
470. Reis MD, Miller DM. Host Searching and Aggregation Activity of Recently Fed and Unfed Bed Bugs (*Cimex lectularius* L.). *Insects*. 2011;2(2):186-94.
471. Kaldun B, Otti O. Condition - dependent ejaculate production affects male mating behavior in the common bedbug *Cimex lectularius*. *Ecology and Evolution*. 2016;6(8):2548-58.
472. Blum MS. Semiochemical parsimony in the Arthropoda. *Annual Review of Entomology*. 1996;41(1):353-74.

473. Siva-Jothy MT. Trauma, disease and collateral damage: conflict in cimicids. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*. 2006;361(1466):269-75.
474. Ryne C. Homosexual interactions in bed bugs: alarm pheromones as male recognition signals. *Animal Behaviour*. 2009;78(6):1471-5.
475. Reinhardt K, Harney E, Naylor R, Gorb S, Siva-Jothy MT. Female-limited polymorphism in the copulatory organ of a traumatically inseminating insect. *American Naturalist*. 2007;170(6):931-5.
476. Levinson HZ, Levinson AR, Machwitz U. Action and composition of the alarm pheromone of the bedbug *Cimex lectularius* L. *Die Naturwissenschaften*. 1974;61(12):684-5.
477. Feldlaufer MF, Domingue MJ, Chauhan KR, Aldrich JR. 4-oxo-aldehydes from the dorsal abdominal glands of the bed bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2010;47(2):140-3.
478. Liedtke HC, Åbjörnsson K, Harraca V, Knudsen JT, Wallin EA, Hedenström E, et al. Alarm pheromones and chemical communication in nymphs of the tropical bed bug *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *PLOS One*. 2011;6(3):e18156.
479. Levinson H, Ilan ARB. Assembling and alerting scents produced by the bedbug *Cimex lectularius* L. *Experientia*. 1971;27(1):102-3.
480. Levinson HZ, AR L. Action and composition of the alarm pheromone of the bedbug *Cimex lectularius* L. *Die Naturwissenschaften*. 1974;61(12):684-5.
481. Balvín O, Chajma P, Naylor R. Age structure of bed bug (Heteroptera: Cimicidae) aggregations affects the nymphal feeding success. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1):1-5.
482. Giraldeau L-A, Caraco T. Genetic relatedness and group size in an aggregation economy. *Evolutionary Ecology*. 1993;7(4):429-38.
483. Foster WA, Olkowski W. The natural invasion of artificial cliff swallow nests by *Oeciacus vicarius* (Hemiptera: Cimicidae) and *Ceratophyllus petrochelidoni* (Siphonaptera: Ceratophyllidae). *Journal of Medical Entomology*. 1968;5(4):488-91.
484. Gandon S. Kin competition, the cost of inbreeding and the evolution of dispersal. *Journal of Theoretical Biology*. 1999;200(4):345-64.

485. Hypša V, Aksoy S. Phylogenetic characterization of two transovarially transmitted endosymbionts of the bedbug *Cimex lectularius* (Heteroptera: Cimicidae). *Insect Molecular Biology*. 1997;6(3):301-4.
486. Hosokawa T, Koga R, Kikuchi Y, Meng X-Y, Fukatsu T, editors. *Wolbachia* as a bacteriocyte-associated nutritional mutualist. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2010.
487. Fisher ML, Watson DW, Osborne JA, Mochizuki H, Breen M, Schal C. Growth kinetics of endosymbiont *Wolbachia* in the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Nature*. 2018;8(1):11444.
488. Fisher ML, Levine JF, Guy JS, Mochizuki H, Breen M, Schal C, et al. Lack of influence by endosymbiont *Wolbachia* on virus titer in the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1):436.
489. Richard S, Seng P, Parola P, Raoult D, Davoust B, Brouqui P. Detection of a new bacterium related to 'Candidatus *Midichloria mitochondrii*' in bed bugs. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15 Suppl 2:84-5.
490. Ndiaye EHI, Diatta G, Diarra AZ, Berenger JM, Bassene H, Mediannikov O, et al. Morphological, molecular and MALDI-TOF MS identification of bedbugs and associated *Wolbachia* species in rural Senegal. *Journal of Medical Entomology*. 2022;59(3):1019-32.
491. Szalanski AL, Austin JW, McKern JA, Steelman CD, Gold RE. Mitochondrial and ribosomal internal transcribed spacer 1 diversity of *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2008;45(2):229-36.
492. Seri Masran SNA, Ab Majid AH. Genetic Diversity and Phylogenetic Relationships of Cytochrome C Oxidase Subunit I in *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae) Populations in Malaysia. *Journal of Medical Entomology*. 2017;54(4):974-9.
493. Samiei A, Tavassoli M, Mardani K. The Phylogenetic Analysis of *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae) Isolated from Different Regions of Iran Using Cytochrome Oxidase Subunit I Gene. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. 2020;14(3):239-49.
494. Wan Mohammad WNF, Soh L-S, Wan Ismail WN, Veera Singham G. Infestation pattern and population dynamics of the Tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (F.) (Hemiptera: Cimicidae) Based on novel microsatellites and mtDNA markers. *Insects*. 2020;11(8):472.

495. Akhoundi M, Kengne P, Cannet A, Brengues C, Berenger JM, Izri A, et al. Spatial genetic structure and restricted gene flow in bed bugs (*Cimex lectularius*) populations in France. *Infection, Genetics and Evolution*. 2015;34(1):236-43.
496. Narain RB, Lalithambika S, Kamble ST. Genetic Variability and Geographic Diversity of the Common Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae) Populations from the Midwest Using Microsatellite Markers. *Journal of Medical Entomology*. 2015;52(4):566-72.
497. Hebert PD, Cywinska A, Ball SL, DeWaard JR. Biological identifications through DNA barcodes. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2003;270(1512):313-21.
498. Porter TM, Gibson JF, Shokralla S, Baird DJ, Golding GB, Hajibabaei M. Rapid and accurate taxonomic classification of insect (class Insecta) cytochrome c oxidase subunit 1 (COI) DNA barcode sequences using a naïve Bayesian classifier. *Molecular Ecology Resources*. 2014;14(5):929-42.
499. Yansouni CP, Merckx J, Libman MD, Ndao M. Recent advances in clinical parasitology diagnostics. *Current Infectious Disease Reports*. 2014;16(11):434.
500. Jordaens K, Pinceel J, Kriekemans H, Backeljau T. Accurate identification of cryptic slug taxa of the *Arion subfuscus/fuscus* complex by PCR-RFLP (Pulmonata: Arionidae). *Journal of Molluscan Studies*. 2006;72(3):323-5.
501. Besansky NJ, Severson DW, Ferdig MT. DNA barcoding of parasites and invertebrate disease vectors: what you don't know can hurt you. *Trends in Parasitology*. 2003;19(12):545-6.
502. Ondrejicka DA, Locke SA, Morey K, Borisenko AV, Hanner RH. Status and prospects of DNA barcoding in medically important parasites and vectors. *Trends in Parasitology*. 2014;30(12):582-91.
503. Morand S. Advances and challenges in barcoding of microbes, parasites, and their vectors and reservoirs. *Parasitology*. 2018;145(5):537-42.
504. Ruenchit P. State-of-the-Art Techniques for Diagnosis of Medical Parasites and Arthropods. *Diagnostics*. 2021;11(9):1545.
505. Ondrejicka DA, Morey KC, Hanner RH. DNA barcodes identify medically important tick species in Canada. *Genome*. 2017;60(1):74-84.

506. Nesi N, Nakoune E, Cruaud C, Hassanin A. DNA barcoding of African fruit bats (Mammalia, Pteropodidae). The mitochondrial genome does not provide a reliable discrimination between *Epomophorus gambianus* and *Micropteropus pusillus*. *Comptes Rendus Biol.* 2011;334(7):544-54.
507. Kambhampati S, Kjer K, Thorne B. Phylogenetic relationship among termite families based on DNA sequence of mitochondrial 16S ribosomal RNA gene. *Insect Molecular Biology.* 1996;5(4):229-38.
508. Whitfield JB, Cameron SA. Hierarchical analysis of variation in the mitochondrial 16S rRNA gene among Hymenoptera. *Molecular Biology Evolution.* 1998;15(12):1728-43.
509. De Mandal S, Chhakchhuak L, Gurusubramanian G, Kumar NS. Mitochondrial markers for identification and phylogenetic studies in insects—A Review. *DNA Barcodes.* 2014;2(1):1-9.
510. Park SH, Zhang Y, Piao H, Yu DH, Jeong HJ, Yoo GY, et al. Use of cytochrome c oxidase subunit i (COI) nucleotide sequences for identification of the Korean *Luciliinae* fly species (Diptera: Calliphoridae) in forensic investigations. *Journal of the Korean Academy of Medical Sciences.* 2009;24(6):1058-63.
511. Dawnay N, Ogden R, McEwing R, Carvalho GR, Thorpe RS. Validation of the barcoding gene COI for use in forensic genetic species identification. *Forensic Science International.* 2007;173(1):1-6.
512. Kambhampati S. A phylogeny of cockroaches and related insects based on DNA sequence of mitochondrial ribosomal RNA genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1995;92(6):2017-20.
513. Kambhampati S, Smith P. PCR primers for the amplification of four insect mitochondrial gene fragments. *Insect Molecular Biology.* 1995;4(4):233-6.
514. Perveen N, Muzaffar SB, Vijayan R, Al-Deeb MA. Microbial communities associated with the camel tick, *Hyalomma dromedarii*: 16S rRNA gene-based analysis. *Scientific Reports.* 2020;10(1):1-11.
515. Barr NB, Cook A, Elder P, Molongoski J, Prasher D, Robinson DG. Application of a DNA barcode using the 16S rRNA gene to diagnose pest *Arion* species in the USA. *Journal of Molluscan Studies.* 2009;75(2):187-91.

516. Shouche YS, Patole MS. Sequence analysis of mitochondrial 16S ribosomal RNA gene fragment from seven mosquito species. *Journal of Biosciences*. 2000;25(4):361-6.
517. Chebbah D, Elissa N, Sereno D, Hamarsheh O, Marteau A, Jan J, et al. Bed bugs (Hemiptera: Cimicidae) population diversity and first record of *Cimex hemipterus* in Paris. *Insects*. 2021;12(7):578.
518. Szalanski AL, Austin JW, McKern JA, Steelman CD, Gold RE. Mitochondrial and ribosomal internal transcribed spacer 1 diversity of *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2014;45(2):229-36.
519. Degli Esposti M. On the evolution of cytochrome oxidases consuming oxygen. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 1861. 2020;12(1):148304.
520. Facon B, Hufbauer RA, Tayeh A, Loiseau A, Lombaert E, Vitalis R, et al. Inbreeding depression is purged in the invasive insect *Harmonia axyridis*. *Current biology : CB*. 2011;21(5):424-7.
521. Seri Masran SNA, Ab Majid AH. Isolation and Characterization of Novel Polymorphic Microsatellite Markers for *Cimex hemipterus* F. (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2018;55(3):760-5.
522. Sadílek D, Urfus T, Vilímová J. Genome Size and Sex Chromosome Variability of Bed Bugs Feeding on Animal Hosts Compared to *Cimex lectularius* Parasitizing Human (Heteroptera: Cimicidae). *Cytometry Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2019;95(11):1158-66.
523. Darlington C. The genetical and mechanical properties of the sex chromosomes. *Journal of Genetics*. 1939;39(1):101-37.
524. Ueshima N. Supernumerary chromosomes in the human bed bug, *Cimex lectularius* Linn. (Cimicidae: Hemiptera). *Chromosoma*. 1967;20(3):311-31.
525. Grozeva S, Kuznetsova V, Anokhin B. Bed bug cytogenetics: karyotype, sex chromosome system, FISH mapping of 18S rDNA, and male meiosis in *Cimex lectularius* Linnaeus, 1758 (Heteroptera: Cimicidae). *Comparative Cytogenetics*. 2010;4:151.
526. Sadílek D, Šťáhlavský F, Vilímová J, Zima J. Extensive fragmentation of the X chromosome in the bed bug *Cimex lectularius* Linnaeus, 1758 (Heteroptera, Cimicidae): a survey across Europe. *Comparative Cytogenetics*. 2013;7(4):253.

527. Sadílek D, Urfus T, Vilímová J, Hadrava J, Suda J. Nuclear genome size in contrast to sex chromosome number variability in the human bed bug, *Cimex lectularius* (Heteroptera: Cimicidae). *Cytometry Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2019;95(7):746-56.
528. Predel R, Neupert S, Derst C, Reinhardt K, Wegener C. Neuropeptidomics of the Bed Bug *Cimex lectularius*. *J Proteome Res*. 2018;17(1):440-54.
529. Basnet S, Kamble ST. RNAi-Mediated Knockdown of vATPase Subunits Affects Survival and Reproduction of Bed Bugs (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2018;55(3):540-6.
530. Basnet S, Kamble ST. Knockdown of the Chromatin Remodeling Gene Brahma by RNA Interference Reduces Reproductive Fitness and Lifespan in Common Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2018;55(3):534-9.
531. Basnet S, Kamble ST. Silencing of Four Genes Involved in Chromatin Remodeling by RNA Interference Adversely Affects Fecundity of Bed Bugs (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2018;55(6):1440-5.
532. Bai X, Mamidala P, Rajarapu SP, Jones SC, Mittapalli O. Transcriptomics of the bed bug (*Cimex lectularius*). *PLOS One*. 2011;6(1):e16336.
533. Mamidala P, Rajarapu SP, Jones SC, Mittapalli O. Identification and validation of reference genes for quantitative real-time polymerase chain reaction in *Cimex lectularius*. *Journal of Medical Entomology*. 2011;48(4):947-51.
534. Ray J. Observations topographical, moral, & physiological: made in a journey through part of the Low-countries, Germany, Italy, and France: with a catalogue of plants not native of England, found spontaneously growing in those parts, and their virtues (1673). Ray J, editor. <https://quod.lib.umich.edu/e/eebo/A58175.0001.001/1:3?rgn=div1;view=toc>: London: Printed for J. Martyn; 1971. 752 p.
535. Southall J. Showing when and how They were first brought into England: How They are brought and infect Houses. Their Nature, Several Foods, Times and Manner of Spawning and Propagating in this Climate. Roberts J, editor. <https://www.gutenberg.org/files/49564/49564-h/49564-h.htm>: J. Roberts; 1730. 173 p.

536. Dang K, Doggett SL, Leong X-Y, Veera Singham G, Lee C-Y. Multiple mechanisms conferring broad-spectrum insecticide resistance in the tropical bed bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Economic Entomology*. 2021;114(6):2473-84.
537. Zhu F, Lavine L, O'Neal S, Lavine M, Foss C, Walsh D. Insecticide resistance and management strategies in urban ecosystems. *Insects*. 2016;7(1):1-26.
538. Feroz M. Toxicological and genetical studies of organophosphorus-resistance in *Cimex lectularius* L. *Bulletin of Entomological Research*. 1969;59(3):377-82.
539. Seong KM, Lee DY, Yoon KS, Kwon DH, Kim HC, Klein TA, et al. Establishment of quantitative sequencing and filter contact vial bioassay for monitoring pyrethroid resistance in the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Journal of Medical Entomology*. 2010;47(4):592-9.
540. Yoon KS, Kwon DH, Strycharz JP, Hollingsworth CS, Lee SH, Clark JM. Biochemical and molecular analysis of deltamethrin resistance in the common bed bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*. 2008;45(6):1092-101.
541. Balvín O, Booth W. Distribution and Frequency of Pyrethroid Resistance-Associated Mutations in Host Lineages of the Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae) Across Europe. *Journal of Medical Entomology*. 2018;55(4):923-8.
542. Cho S, Kim H-C, Chong S-T, Klein TA, Kwon DH, Lee SH, et al. Monitoring of Pyrethroid Resistance Allele Frequency in the Common Bed Bug (*Cimex lectularius*) in the Republic of Korea. *The Korean Journal of parasitology*. 2020;58(1):99-102.
543. Zhu F, Wigginton J, Romero A, Moore A, Ferguson K, Palli R, et al. Widespread distribution of knockdown resistance mutations in the bed bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), populations in the United States. *Archives of insect biochemistry and physiology*. 2010;73(4):245-57.
544. Holleman JG, Robison GA, Bellovich IJ, Booth W. Knockdown resistance-associated mutations dominate populations of the common bed bug (Hemiptera: Cimicidae) across the South Central United States. *Journal of Medical Entomology*. 2019;56(6):1678-83.
545. Boase C. Bedbugs-back from the brink. *Pesticide Outlook*. 2001;12(4):159-62.
546. Moore DJ, Miller DM. Laboratory evaluations of insecticide product efficacy for control of *Cimex lectularius*. *Journal of Economic Entomology*. 2006;99(6):2080-6.

547. Punchihewa R, de Silva W, Weeraratne TC, Karunaratne S. Insecticide resistance mechanisms with novel 'kdr' type gene mutations in the tropical bed bug *Cimex hemipterus*. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1):310.
548. Zhao Y, Feng X, Li M, Qiu X. The double-mutation M918I + L1014F *kdr* allele is fixed in *Cimex hemipterus* populations in Guangxi, China. *Bulletin of Entomological Research*. 2020;110(4):506-11.
549. Mamidala P, Wijeratne AJ, Wijeratne S, Kornacker K, Sudhamalla B, Rivera-Vega LJ, et al. RNA-Seq and molecular docking reveal multi-level pesticide resistance in the bed bug. *BMC Genomics*. 2012;13(1):1-17.
550. Lilly DG, Latham SL, Webb CE, Doggett SL. Cuticle Thickening in a Pyrethroid-Resistant Strain of the Common Bed Bug, *Cimex lectularius* L. (Hemiptera: Cimicidae). *PLOS One*. 2016;11(4):e0153302.
551. Zhu F, Gujar H, Gordon JR, Haynes KF, Potter MF, Palli SR. Bed bugs evolved unique adaptive strategy to resist pyrethroid insecticides. *Scientific Reports*. 2013;3(1456):1-8.
552. Scott JG, Wen Z. Cytochromes P450 of insects: the tip of the iceberg. *Pest Management Science*. 2001;57(10):958-67.
553. Zhu F, Sams S, Moulal T, Haynes KF, Potter MF, Palli SR. RNA interference of NADPH-cytochrome P450 reductase results in reduced insecticide resistance in the bed bug, *Cimex lectularius*. *PLOS One*. 2012;7(2):e31037.
554. Romero A, Potter MF, Haynes KF. Evaluation of piperonyl butoxide as a deltamethrin synergist for pyrethroid-resistant bed bugs. *Journal of Economic Entomology*. 2009;102(6):2310-5.
555. Potter MF, Romero A, Haynes KF, editors. Battling bed bugs in the USA. Proceedings of the Sixth International Conference on Urban Pests; 2008: Veszprém Pápai út 37/a, Hungary.
556. Saunders W. Insect powder. *American Naturalist*. 1879;13(9):572-4.
557. Romero A, Potter M, Haynes K. Insecticide resistant bed bugs: implications for the industry. *Pest Control Technology*. 2007;35(7):42-6.
558. Boase C, Small G, Naylor R. Interim report on insecticide susceptibility status of UK bedbugs. *Professional Pest Controller*. 2006;8:6-7.

559. Boase C, editor Insecticide susceptibility status of UK bed bugs (*Cimex lectularius*)—interim results. Pest Ventures Seminar; 2006.
560. Lilly D, Doggett S, Zalucki M, Orton C, Russell R. Bed bugs that bite back, confirmation of insecticide resistance in the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Professional Pest Manager*. 2009;13:22-4.
561. Karunaratne S, Damayanthi B, Fareena M, Imbuldeniya V, Hemingway J. Insecticide resistance in the tropical bedbug *Cimex hemipterus*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2007;88(1):102-7.
562. Gangloff-Kaufmann J, Hollingsworth C, Hahn J, Hansen L, Kard B, Waldvogel M. Bed bugs in America: a pest management industry survey. *American Entomologist*. 2006;52(2):105-6.
563. Gordon JR, Goodman MH, Potter MF, Haynes KF. Population variation in and selection for resistance to pyrethroid-neonicotinoid insecticides in the bed bug. *Scientific Reports*. 2014;4(1):1-7.
564. Romero A, Anderson TD. High levels of resistance in the common bed bug, *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae), to neonicotinoid insecticides. *Journal of Medical Entomology*. 2016;53(3):727-31.
565. Ishikura H. Observation on FAO/IRRI workshop on judicious and efficient use of insecticides on rice, 21-23 February 1983. *Shokubutsu Boeki*. 1983;37(11):494-7.
566. Bass JW. Pest control and public health. *Pest Control*. 1947;15(6):16-8.
567. Reinhardt K, Harder A, Holland S, Hooper J, Leake-Lyall C. Who knows the bed bug? Knowledge of adult bed bug appearance increases with people's age in three counties of Great Britain. *Journal of Medical Entomology*. 2008;45(5):956-8.
568. Hess A. Current status of insecticide resistance in insects of public health importance. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1953;2(2):311-8.
569. Livadas G. Do anophelines acquire resistance to DDT? <https://apps.who.int/iris/handle/10665/64191>: World Health Organization; 1951.
570. Livadas GA, Georgopoulos G. Development of resistance to DDT by *Anopheles sacharovi* in Greece. *Bulletin of the World Health Organization*. 1953;8(4):497.
571. Quiñones ML, Suárez MF, Fleming GA. Estado de la susceptibilidad al DDT de los principales vectores de malaria en Colombia. *Biomédica*. 1987;7(3-4):81-6.

572. Simmons S. Public health significance of insect resistance to insecticides and future orientation of vector control programmes. . October; 1953.
573. Levinson H. The control of bed bugs (*Cimex lectularius* L.) with DDT and GBH in Israel. *Rivista di Parassitologia*. 1953;14:233-4.
574. Gratz NG. A survey of bed-bug resistance to insecticides in Israel. *Bulletin of the World Health Organization*. 1959;20(5):835-40.
575. Palenchar DJ, Gellatly KJ, Yoon KS, Mumcuoglu KY, Shalom U, Clark JM. Quantitative sequencing for the determination of *kdr*-type resistance allele (V419L, L925I, I936F) frequencies in common bed bug (Hemiptera: Cimicidae) populations collected from Israel. *Journal of Medical Entomology*. 2015;52(5):1018-27.
576. Quarterman K, Schoof H. The status of insecticide resistance in arthropods of public health importance in 1956. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1958;7(1):74-83.
577. Floch H. Dédétérésistances. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du Territoire de l'Inini*. 1956;365:152-3.
578. Mofidi C, Samimi B. Preliminary experiments on the susceptibility of *Cimex lectularius* to insecticides in Tehran. *Institute of Parasitology and Malariology, Tehran Mimeograph document*. 1956.
579. Chen H, Tseng P, Pletsch D. DDT resistant bedbugs (*Cimex hemipterus* Fabr.) found in an army camp in southern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 1956;55:143-8.
580. Rao TR, Halgeri A. A note on resistance of bed bugs to DDT in Bombay State. *Indian Journal of Malariology*. 1956;10(2):149-54.
581. Dang K, Toi CS, Lilly DG, Lee CY, Naylor R, Tawatsin A, et al. Identification of putative *kdr* mutations in the tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *Pest Management Science*. 2015;71(7):1015-20.
582. Brown AWA. Insecticide resistance in arthropods. Organization WH, editor. Palais des Nations: World Health Organization; 1958. 240 p.
583. Organization WH. VI. Bed Bugs. N. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/60920/VBC_TS_85.2.pdf?sequence=1: World Health Organization; 1982.

584. Twinn C. DDT and its application in veterinary medicine. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*. 1946;10(11):301.
585. Adelman ZN, Kilcullen KA, Koganemaru R, Anderson MA, Anderson TD, Miller DM. Deep sequencing of pyrethroid-resistant bed bugs reveals multiple mechanisms of resistance within a single population. *PLOS One*. 2011;6(10):e26228.
586. Gordon JR, Potter MF, Haynes KF. Insecticide resistance in the bed bug comes with a cost. *Scientific Reports*. 2015;5(1):1-7.
587. Romero A, Potter MF, Haynes KF. Evaluation of chlorfenapyr for control of the bed bug, *Cimex lectularius* L. *Pest Management Science*. 2010;66(11):1243-8.
588. Potter M, Haynes K, Romero A, Hardebeck E, Wickenmeyer W. Is there a new bed bug answer. *Pest Control Technology*. 2008;36(6):116-8.
589. Dang K, Doggett SL, Veera Singham G, Lee CY. Insecticide resistance and resistance mechanisms in bed bugs, *Cimex* spp. (Hemiptera: Cimicidae). *Parasites & Vectors*. 2017;10(1):400.
590. Li X, Schuler MA, Berenbaum MR. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics. *Annual Review of Entomology*. 2007;52(1):231-53.
591. Carrasco D, Lefèvre T, Moiroux N, Pernetier C, Chandre F, Cohuet A. Behavioural adaptations of mosquito vectors to insecticide control. *Current Opinion in Insect Science* 2019;34:48-54.
592. Zalucki M, Furlong M. Behavior as a mechanism of insecticide resistance: evaluation of the evidence. *Current Opinion in Insect Science*. 2017;21:19-25.
593. Wada-Katsumata A, Silverman J, Schal C. Changes in taste neurons support the emergence of an adaptive behavior in cockroaches. *Science*. 2013;340(6135):972-5.
594. Haynes KF. Sublethal effects of neurotoxic insecticides on insect behavior. *Annual Review of Entomology*. 1988;33(1):149-68.
595. Gillies MT. The problem of exophily in *Anopheles gambiae*. *Bulletin of the World Health Organization*. 1956;15(3-5):437.
596. Chareonviriyaphap T, Bangs MJ, Suwonkerd W, Kongmee M, Corbel V, Ngoen-Klan R. Review of insecticide resistance and behavioral avoidance of vectors of human diseases in Thailand. *Parasites & Vectors*. 2013;6(1):1-28.

597. Romero A, Potter MF, Haynes KF. Behavioral responses of the bed bug to insecticide residues. *Journal of Medical Entomology*. 2009;46(1):51-7.
598. Agnew JL, Romero A. Behavioral responses of the common bed bug, *Cimex lectularius*, to insecticide dusts. *Insects*. 2017;8(3):83.
599. Luz C, Rodrigues J, Rocha LF. Diatomaceous earth and oil enhance effectiveness of *Metarhizium anisopliae* against *Triatoma infestans*. *Acta Tropica*. 2012;122(1):29-35.
600. Argentine JA, Zhu K, Lee S, Clark JM. Biochemical mechanisms of azinphosmethyl resistance in isogenic strains of Colorado potato beetle. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1994;48(1):63-78.
601. Soh L-S, Veera Singham G. Bacterial symbionts influence host susceptibility to fenitrothion and imidacloprid in the obligate hematophagous bed bug, *Cimex hemipterus*. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1-16.
602. Koganemaru R, Miller DM, Adelman ZN. Robust cuticular penetration resistance in the common bed bug (*Cimex lectularius* L.) correlates with increased steady-state transcript levels of CPR-type cuticle protein genes. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2013;106(3):190-7.
603. Balabanidou V, Grigoraki L, Vontas J. Insect cuticle: a critical determinant of insecticide resistance. *Current Opinion in Insect Science*. 2018;27:68-74.
604. Samal RR, Kumar S. Cuticular thickening associated with insecticide resistance in dengue vector, *Aedes aegypti* L. *International Journal of Tropical Insect Science*. 2021;41(1):809-20.
605. Wood O, Hanrahan S, Coetzee M, Koekemoer L, Brooke B. Cuticle thickening associated with pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles funestus*. *Parasites & Vectors*. 2010;3(1):67.
606. Soh LS, Veera Singham G. Cuticle thickening associated with fenitrothion and imidacloprid resistance and influence of voltage - gated sodium channel mutations on pyrethroid resistance in the tropical bed bug, *Cimex hemipterus*. *Pest Management Science*. 2021;77(11):5202-12.
607. McDonnell AM, Dang CH. Basic review of the cytochrome p450 system. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2013;4(4):263-8.

608. Hodgson E. The significance of cytochrome P-450 in insects. *Insect Biochemistry*. 1983;13(3):237-46.
609. Bergé JB, Feyereisen R, Amichot M. Cytochrome P450 monooxygenases and insecticide resistance in insects. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*. 1998;353(1376):1701-5.
610. Scott JG, Georgiou GP. Mechanisms responsible for high levels of permethrin resistance in the house fly. *Pesticide Science*. 1986;17(3):195-206.
611. Liu N. Advances in Integrated Pest Management. Perveen FK, editor. <https://www.intechopen.com/books/2036>: OpenBooks; 2012. 724 p.
612. How YF, Lee CY. Surface contact toxicity and synergism of several insecticides against different stages of the tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *Pest Management Science*. 2011;67(6):734-40.
613. Lilly DG, Dang K, Webb CE, Doggett SL. Evidence for Metabolic Pyrethroid Resistance in the Common Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Economic Entomology*. 2016;109(3):1364-8.
614. Zhu F, Li T, Zhang L, Liu N. Co-up-regulation of three P450 genes in response to permethrin exposure in permethrin resistant house flies, *Musca domestica*. *BMC Physiology*. 2008;8:18.
615. Liu N, Li T, Reid WR, Yang T, Zhang L. Multiple Cytochrome P450 genes: their constitutive overexpression and permethrin induction in insecticide resistant mosquitoes, *Culex quinquefasciatus*. *PLOS One*. 2011;6(8):e23403.
616. Bass C, Denholm I, Williamson MS, Nauen R. The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2015;121:78-87.
617. Markussen MD, Kristensen M. Cytochrome P450 monooxygenase-mediated neonicotinoid resistance in the house fly *Musca domestica* L. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2010;98(1):50-8.
618. Lee C. Insecticide resistance and its underlying mechanisms in the German cockroach, *Blattella germanica* (L.)(Dictyoptera: Blattellidae). *Journal of Biosciences*. 1997;8:156-72.

619. Liu N-N, Zhu F, Xu Q, Pridgeon JW, Gao X-W. Behavioral change, physiological modification, and metabolic detoxification: mechanisms of insecticide resistance. *昆蟲學報*. 2006;49(4):671-9.
620. Montella IR, Schama R, Valle D. The classification of esterases: an important gene family involved in insecticide resistance-A review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2012;107:437-49.
621. Hemingway J. The molecular basis of two contrasting metabolic mechanisms of insecticide resistance. *Insect biochemistry and molecular biology*. 2000;30(11):1009-15.
622. Devorshak C, Roe R. The role of esterases in insecticide resistance. *Reviews in Toxicology*. 1999;2(7):501-37.
623. Hemingway J, Hawkes NJ, McCarroll L, Ranson H. The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes. *Insect biochemistry and molecular biology*. 2004;34(7):653-65.
624. Lilly DG, Webb CE, Doggett SL. Evidence of Tolerance to Silica-Based Desiccant Dusts in a Pyrethroid-Resistant Strain of *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). *Insects*. 2016;7(4):74.
625. Newcomb RD, Campbell PM, Ollis DL, Cheah E, Russell RJ, Oakeshott JG. A single amino acid substitution converts a carboxylesterase to an organophosphorus hydrolase and confers insecticide resistance on a blowfly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(14):7464-8.
626. Claudianos C, Russell RJ, Oakeshott JG. The same amino acid substitution in orthologous esterases confers organophosphate resistance on the house fly and a blowfly. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 1999;29(8):675-86.
627. Soderlund D, Bloomquist J, Roush R, Tabashnik B. Pesticide resistance in arthropods. New York, United States of America: Springer; 1990. 303 p.
628. Enayati AA, Ranson H, Hemingway J. Insect glutathione transferases and insecticide resistance. *Insect Molecular Biology*. 2005;14(1):3-8.
629. Rees DC, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2009;10(3):218-27.

630. Dermauw W, Van Leeuwen T. The ABC gene family in arthropods: comparative genomics and role in insecticide transport and resistance. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;45:89-110.
631. Heong K, Tan K, Garcia C, Liu Z, Lu Z. Research methods in toxicology and insecticide resistance monitoring of rice planthoppers. Heong KL, editor. Phillipines: International Rice Research Institute; 2011. 145 p.
632. Liu N. Insecticide resistance in mosquitoes: impact, mechanisms, and research directions. *Annual Review of Entomology*. 2015;60(1):537-59.
633. Manguin S. New insights into malaria vectors. Manguin S, editor. <https://www.intechopen.com/books/3092>: BoD–Books on Demand; 2013. 830 p.
634. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26(1):13-25.
635. Davies T, Williamson M. Interactions of pyrethroids with the voltage-gated sodium channel. *Bayer CropScience Journal*. 2009;62(2):159-78.
636. Davies T, Field L, Usherwood P, Williamson M. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. *IUBMB life*. 2007;59(3):151-62.
637. Davies TE, O'Reilly AO, Field LM, Wallace B, Williamson MS. Knockdown resistance to DDT and pyrethroids: from target-site mutations to molecular modelling. *Pest Management Science*. 2008;64(11):1126-30.
638. Durand R, Cannet A, Berdjane Z, Bruel C, Haouchine D, Delaunay P, et al. Infestation by pyrethroids resistant bed bugs in the suburb of Paris, France. *Parasite*. 2012;19(4):381-7.
639. Ranson H, N'guessan R, Lines J, Moiroux N, Nkuni Z, Corbel V. Pyrethroid resistance in African anopheline mosquitoes: what are the implications for malaria control? *Trends in Parasitology*. 2011;27(2):91-8.
640. Dabiré K, Diabaté A, Namountougou M, Toe K, Ouari A, Kengne P, et al. Distribution of pyrethroid and DDT resistance and the L1014F *kdr* mutation in *Anopheles gambiae* sl from Burkina Faso (West Africa). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103(11):1113-20.

641. Smith TJ, Lee SH, Ingles PJ, Knipple DC, Soderlund DM. The L1014F point mutation in the house fly *Vssc1* sodium channel confers knockdown resistance to pyrethroids. *Insect biochemistry and molecular biology*. 1997;27(10):807-12.
642. Katsavou E, Vlogiannitis S, Karp - Tatham E, Blake DP, Ilias A, Strube C, et al. Identification and geographical distribution of pyrethroid resistance mutations in the poultry red mite *Dermanyssus gallinae*. *Pest Management Science*. 2020;76(1):125-33.
643. Ghavami MB, Ghahremani Z, Raeisi N, Taghiloo B. High levels of pyrethroid resistance and super-*kdr* mutations in the populations of tropical bed bug, *Cimex hemipterus*, in Iran. *Parasites & Vectors*. 2021;14(1):470.
644. Cho S, Shin E-h, Ju HC, Jeong ES, Lee SH, Kim JH. The first recent case of *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae) with super-*kdr* mutations in the Republic of Korea. *Journal of Medical Entomology*. 2023.
645. Fournier D, Bride J-M, Hoffmann F, Karch F. Acetylcholinesterase. Two types of modifications confer resistance to insecticide. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(20):14270-4.
646. Hemingway J, Georgiou GP. Studies on the acetylcholinesterase of *Anopheles albimanus* resistant and susceptible to organophosphate and carbamate insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1983;19(2):167-71.
647. Hall JC, Kankel DR. Genetics of acetylcholinesterase in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 1976;83(3 pt.2):517-35.
648. Fournier D. Mutations of acetylcholinesterase which confer insecticide resistance in insect populations. *Chemico-biological interactions*. 2005;157:257-61.
649. Russell RJ, Claudianos C, Campbell PM, Horne I, Sutherland TD, Oakeshott JG. Two major classes of target site insensitivity mutations confer resistance to organophosphate and carbamate insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2004;79(3):84-93.
650. Seong KM, Kim YH, Kwon DH, Lee SH. Identification and characterization of three cholinesterases from the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Insect Molecular Biology*. 2012;21(2):149-59.

651. Hwang CE, Kim YH, Kwon DH, Seong KM, Choi JY, Je YH, et al. Biochemical and toxicological properties of two acetylcholinesterases from the common bed bug, *Cimex lectularius*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2014;110:20-6.
652. Komagata O, Kasai S, Itokawa K, Minagawa K, Kazuma T, Mizutani K, et al. Common substitution mutation F348Y of acetylcholinesterase gene contributes to organophosphate and carbamate resistance in *Cimex lectularius* and *C. hemipterus*. *Insect Biochem Mol Biol*. 2021;138:103637.
653. Blacquiere T, Smagghe G, Van Gestel CA, Mommaerts V. Neonicotinoids in bees: a review on concentrations, side-effects and risk assessment. *Ecotoxicology*. 2012;21(4):973-92.
654. Jeschke P, Nauen R. Neonicotinoids—from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest Management Science*. 2008;64(11):1084-98.
655. Kundoo AA, Dar SA, Mushtaq M, Bashir Z, Dar MS, Gul S, et al. Role of neonicotinoids in insect pest management: A review. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2018;6(1):333-9.
656. Crossthwaite AJ, Rendine S, Stenta M, Slater R. Target-site resistance to neonicotinoids. *Journal of Chemical Biology*. 2014;7(4):125-8.
657. Koo H-N, An J-J, Park S-E, Kim J-I, Kim G-H. Regional susceptibilities to 12 insecticides of melon and cotton aphid, *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae) and a point mutation associated with imidacloprid resistance. *Crop Protection*. 2014;55:91-7.
658. Bass C, Puinean AM, Andrews M, Cutler P, Daniels M, Elias J, et al. Mutation of a nicotinic acetylcholine receptor β subunit is associated with resistance to neonicotinoid insecticides in the aphid *Myzus persicae*. *BMC Neuroscience*. 2011;12:51.
659. Liu Z, Williamson MS, Lansdell SJ, Denholm I, Han Z, Millar NS. A nicotinic acetylcholine receptor mutation conferring target-site resistance to imidacloprid in *Nilaparvata lugens* (brown planthopper). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(24):8420-5.
660. Chen Y, Nguyen DT, Gupta R, Herron GA. Mutation (G275E) of nAChR subunit F α 6 associated with spinetoram resistance in Australian western flower thrips, *Frankliniella occidentalis* (Pergande). *Molecular Biology Reports*. 2021;48(4):3155-63.

661. Puinean AM, Lansdell SJ, Collins T, Bielza P, Millar NS. A nicotinic acetylcholine receptor transmembrane point mutation (G275E) associated with resistance to spinosad in *Frankliniella occidentalis*. *J Neurochem*. 2013;124(5):590-601.
662. Cole LM, Nicholson RA, Casida JE. Action of phenylpyrazole insecticides at the GABA-gated chloride channel. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1993;46(1):47-54.
663. Ffrench-Constant RH, Anthony N, Aronstein K, Rocheleau T, Stilwell G. Cyclodiene insecticide resistance: from molecular to population genetics. *Annual Review of Entomology*. 2000;45(1):449-66.
664. Du W, Awolola TS, Howell P, Koekemoer LL, Brooke BD, Benedict MQ, et al. Independent mutations in the Rdl locus confer dieltrin resistance to *Anopheles gambiae* and *An. arabiensis*. *Insect Molecular Biology*. 2005;14(2):179-83.
665. Wondji CS, Dabire RK, Tukur Z, Irving H, Djouaka R, Morgan JC. Identification and distribution of a GABA receptor mutation conferring dieltrin resistance in the malaria vector *Anopheles funestus* in Africa. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;41(7):484-91.
666. Rosenfeld JA, Reeves D, Brugler MR, Narechania A, Simon S, Durrett R, et al. Genome assembly and geospatial phylogenomics of the bed bug *Cimex lectularius*. *Nature Communications*. 2016;7:10164.
667. Fielding, Walker. A Valuable and Useful Companion for Families in Town and Country. Fielding, Walker, editors. United States of America: Kessinger Publishing, LLC; 1777.
668. Health UMo. Report on the Bed - bug. United Kingdom: Ministry of Health; 1934.
669. Heerick G. Insects Injurious to the Household and Annoying to Man. Heerick G, editor. New York, United States: The Mamillan Company; 1914. 470 p.
670. Stenbug RL. The techniques of application and the control of roaches and bedbugs with DDT. *Public Health Reports (1896-1970)*. 1947;62(19):669-81.
671. Ross W. Popular and Practical Entomology: Eradication of the Bedbug by Superheating. *The Canadian Entomologist*. 1916;48(3):74-6.
672. Harned R, Allen H. Controlling bedbugs in steam-heated rooms. *Journal of Economic Entomology*. 1925;18(2):320-31.

673. Akhtar Y, Isman MB. Horizontal Transfer of Diatomaceous Earth and Botanical Insecticides in the Common Bed Bug, *Cimex lectularius* L.; Hemiptera: Cimicidae. *PLOS One*. 2013;8(9):e75626.
674. Taibukahn N, Ab Majid AH. Laboratory efficacy of insect growth regulators on the mortality rate of tropical bed bugs, *Cimex hemipterus* (F.). *Serangga*. 2023;28(1):91-105.
675. Gerunova L, Bardina E, Gerunov T, Sechkina I, editors. Pesticides as endocrine disruptors and neurotoxicants. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science; 2019: IOP Publishing.
676. Harada T, Takeda M, Kojima S, Tomiyama N. Toxicity and carcinogenicity of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). *Toxicological Research*. 2016;32(1):21-33.
677. Thuy TT. Effects of DDT on environment and human health. *Journal of Education and Social Sciences*. 2015;2:108-14.
678. Chrustek A, Hołyńska-Iwan I, Dziembowska I, Bogusiewicz J, Wróblewski M, Cwynar A, et al. Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina*. 2018;54(4):1-15.
679. Saillenfait A-M, Ndiaye D, Sabaté J-P. Pyrethroids: exposure and health effects—an update. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015;218(3):281-92.
680. Han W, Tian Y, Shen X. Human exposure to neonicotinoid insecticides and the evaluation of their potential toxicity: An overview. *Chemosphere*. 2018;192:59-65.
681. Cimino AM, Boyles AL, Thayer KA, Perry MJ. Effects of neonicotinoid pesticide exposure on human health: a systematic review. *Environmental health perspectives*. 2017;125(2):155-62.
682. Requena M. Estratificación y Clases Sociales. In: Encuentro F, editor. Informe España - Una interpretación de su realidad social. España: Fundación Encuentro; 2011.
683. Basnet S, Narain RB, Kamble ST, editors. Preservation techniques affecting DNA extraction from *Cimex lectularius* (Hemiptera: Cimicidae). Proceedings of the 9th International Conference on Urban Pests, Birmingham, UK Pureprint Group Crowson House, East Sussex, UK; 2017.

684. Törjék O, Bucherna N, Kiss E, Homoki H, Finta-Korpelová Z, Bócsa I, et al. Novel male-specific molecular markers (MADC5, MADC6) in hemp. *Euphytica*. 2002;127(2):209-18.
685. Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2006;2006(1).
686. Modak MP, Saha D. First report of F1534C *kdr* mutation in deltamethrin resistant *Aedes albopictus* from northern part of West Bengal, India. *Scientific Reports*. 2022;12(1):13653.
687. Shi X, Zhu Y, Xia X, Qiao K, Wang H, Wang K. The mutation in nicotinic acetylcholine receptor $\beta 1$ subunit may confer resistance to imidacloprid in *Aphis gossypii* (Glover). *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 2012;10(3):1227-30.
688. Xu X, Ding Q, Wang X, Wang R, Ullah F, Gao X, et al. V101I and R81T mutations in the nicotinic acetylcholine receptor $\beta 1$ subunit are associated with neonicotinoid resistance in *Myzus persicae*. *Pest Manag Sci*. 2022;78(4):1500-7.
689. Gaire S, Lewis CD, Booth W, Scharf ME, Zheng W, Ginzl MD, et al. Bed bugs, *Cimex lectularius* L., exhibiting metabolic and target site deltamethrin resistance are susceptible to plant essential oils. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2020;169:104667.
690. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1979;6(2):65-70.
691. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *The Annals of Statistics*. 2001;29(4):1165-88, 24.
692. Boase C. Bed bug (hemiptera: cimicidae) management in UK hospitality sector: Operational experience. In: Rubén Bueno-Marí TM, and Wm. H Robinson, editor. International Conference on Urban Pests; Barcelona 2022.
693. Pfister M, Koehler PG, Pereira RM. Ability of bed bug-detecting canines to locate live bed bugs and viable bed bug eggs. *Journal of Economic Entomology*. 2008;101(4):1389-96.
694. Balvín O, Sasínková M, Martinů J, Nazarizadeh M, Bubová T, Booth W, et al. Early evidence of establishment of the tropical bedbug (*Cimex hemipterus*) in Central Europe. *Medical and Veterinary Entomology*. 2021;35(3):462-7.

695. Pradera C, Ruiz J. Nota breu: Primera detecció de chinche de cama tropical, *Cimex hemipterus* (Fabricius, 1803)(Hemiptera: Cimicidae), para la Península Ibérica. *Butlletí de la Institució Catalana d'Història Natural*. 2020;289-90.
696. Posso C, Wolff M, de Ulloa P, Campos C, editors. The bed bugs *Cimex lectularius*: urban problem in the Andean region of Colombia. Proceedings of the 7th International Conference on Urban Pests, Ouro Preto, Brazil; 2011: Instituto Biológico São Paulo, Brazil.
697. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Ta'an O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgraduate Medical Journal*. 2021;97(1144):110-6.
698. Chan HL, Woo KY. Studying the dynamic relationships between residential property prices, stock prices, and GDP: lessons from Hong Kong. *Journal of Housing Research*. 2013;22(1):75-89.
699. Soh LS, Veera Singham G. Bacterial symbionts influence host susceptibility to fenitrothion and imidacloprid in the obligate hematophagous bed bug, *Cimex hemipterus*. *Scientific Reports*. 2022;12(1):4919.
700. Yougang AP, Kamgang B, Bahun TAW, Tedjou AN, Nguiffo-Nguete D, Njiokou F, et al. First detection of F1534C knockdown resistance mutation in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Cameroon. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(6):51-62.
701. Sahani SK, Kumar V, Pal S. Insect Resistance to Neonicotinoids-Current Status, Mechanism and Management Strategies. In: Rebolledo Ranz R, editor. *Insecticides*. 1. Chile: IntechOpen; 2021. p. 452.
702. Liu Z, Yao X, Zhang Y. Insect nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs): Important amino acid residues contributing to neonicotinoid insecticides selectivity and resistance. *African Journal of Biotechnology*. 2008;7(25):4935-9.
703. Shimada S, Kamiya M, Shigetou S, Tomiyama K, Komori Y, Magara L, et al. The mechanism of loop C-neonicotinoid interactions at insect nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 1$ subunit predicts resistance emergence in pests. *Scientific Reports*. 2020;10(1):7529.
704. Hirata K, Jouraku A, Kuwazaki S, Kanazawa J, Iwasa T. The R81T mutation in the nicotinic acetylcholine receptor of *Aphis gossypii* is associated with neonicotinoid insecticide resistance with differential effects for cyano- and nitro-substituted neonicotinoids. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2017;143:57-65.

705. Ureña E, Guillem-Amat A, Couso-Ferrer F, Beroiz B, Perera N, López-Errasquín E, et al. Multiple mutations in the nicotinic acetylcholine receptor Ccα6 gene associated with resistance to spinosad in medfly. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2961.
706. Mamidala P, Jones SC, Mittapalli O. Metabolic Resistance in Bed Bugs. *Insects*. 2011;2(1):36-48.
707. Zhang C, Du S, Liu R, Dai W. Overexpression of Multiple Cytochrome P450 Genes Conferring Clothianidin Resistance in *Bradysia odoriphaga*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022;70(25):7636-43.
708. Hafeez M, Li X-W, Ullah F, Zhang Z, Zhang J, Huang J, et al. Down-Regulation of P450 Genes Enhances Susceptibility to Indoxacarb and Alters Physiology and Development of Fall Armyworm, *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae). *Frontiers in Physiology*. 2022;13:884447.
709. Wei D-D, He W, Miao Z-Q, Tu Y-Q, Wang L, Dou W, et al. Characterization of Esterase Genes involving Malathion detoxification and establishment of an RNA interference method in *Liposcelis bostrychophila*. *Frontiers in Physiology*. 2020;11.
710. Zulaikha Z, Hassan AA. A survey on the infestation levels of tropical bed bugs in Peninsular Malaysia: Current updates and status on resurgence of *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2016;6(1):40-5.
711. Mumcuoglu KY, Shalom U. Questionnaire survey of common bedbug (*Cimex lectularius*) infestations in Israel. *Israel J Entomol*. 2010;40:1-10.
712. Delaunay P, Berenger J-M, Robert V, Izri A, Jourdain F, Perrin Y. Les punaises de lit. *Extraits de «Riviera Scientifique», Association des Naturalistes de Nice et des Alpes-Maritimes*. 2010.
713. Busvine J. Urban pests of public health importance. *Royal Society of Health Journal*. 1977;97(3):130-4.
714. SEM. Plan de Erradicación de la Malaria en Colombia. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud Nacional de Colombia; 1957.
715. Moshaverinia A, Raouf-Rahmati A, Jarahi L, Bergquist R, Zorrilla-Vaca A, Kiani F, et al. Geographical patterns and mechanisms of *Cimex lectularius* Linnaeus, 1758, and *Cimex hemipterus* Fabricius, 1803 (Hemiptera: Cimicidae) resistance to insecticides: a systematic review and meta-analysis. *Parasitology research*. 2022;121(7):1817-27.

716. Today D. Bedbug outbreak detected in five neighborhoods of the National District. Dominican Today. 2022.
717. Emmanuel OI, Cyprian A, Agbo OE. A survey of bedbug (*Cimex lectularius*) infestation in some homes and hostels in Gboko, Benue State, Nigeria. *Psyche*. 2014;2014:1-6.
718. Oduola AO, Omotayo AI, Adelaja OJ, Obembe A. Bedbug (*Cimex lectularius*) infestation and its control practices in two selected settlements in Ilorin, Kwara State, Nigeria. *Animal Research International*. 2017;14(3):2818-25.
719. Omudu E, Kuse C. Bedbug infestation and its control practices in Gbajimba: a rural settlement in Benue state, Nigeria. *Journal of Vector Borne Diseases*. 2010;47(4):222-7.
720. Gbakima A, Terry B, Kanja F, Kortequee S, Dukuley I, Sahr F. High prevalence of bedbugs *Cimex hemipterus* and *Cimex lectularis* in camps for internally displaced persons in Freetown, Sierra Leone: a pilot humanitarian investigation. *West African journal of medicine*. 2002;21(4):268-71.
721. Senabulya GW, Alege JB, Atuhairwe C, Taremwa IM. Prevalence and associated factors of bed bug infestations (*Cimex lectularius*) in lubaga division, Kampala capital city, Uganda. *Preventive Medicine and Community Health*. 2019;2:1-5.
722. Okwa OO, Omoniyi OAO. The prevalence of head lice (*Pediculus humanus capitus*) and bed bugs (*Cimex hemipterus*) in selected human settlement areas in Southwest, Lagos State, Nigeria. *Journal of Parasitology and Vector Biology*. 2010;2(1):8-13.
723. Massawe PR, Wahhay EE, Gideon B, Kitau J, Mushi AL. Prevalence of Bedbugs infestation, Crowding and Awareness level among Government boarding Secondary school students in Moshi urban, Tanzania. *Journal of Chemistry: Education, Research and Practice*. 2022;6(1):219-24.
724. Temu E, Minjas J, Shiff CJ, Majala A. Bedbug control by permethrin - impregnated bednets in Tanzania. *Medical and Veterinary Entomology*. 1999;13(4):457-9.
725. Karunamoorthi K, Beyene B, Ambelu A. Prevalence, knowledge and self-reported containment practices about bedbugs in the resource-limited setting of Ethiopia: a descriptive cross-sectional survey. *Health*. 2015;7(09):1142.

726. Aigbodion F, Megbuwe P. Resting site preferences of *Cimex hemipterus* (Heteroptera; Cimicidae) in human dwelling in Benin city, Nigeria. *International Journal on Biomedicine and Healthcare*. 2008;4(1):19-23.
727. Deku G, Combey R, Doggett SL. Morphometrics of the Tropical Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae) From Cape Coast, Ghana. *Journal of Medical Entomology*. 2022;59(5):1534-47.
728. Mumcuoglu KY. A case of imported bedbug (*Cimex lectularius*) infestation in Israel. *The Israel Medical Association Journal*. 2008;10(5):388-9.
729. Zulaikha Z, Hassan AA. A survey on the infestation levels of tropical bed bugs in Peninsular Malaysia: Current updates and status on resurgence of *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae). *A Pac J Trop Dis*. 2016;6(1):40-5.
730. Ma S. Monitoring bed bug control results in Nanshi district, Shanghai. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 1986;2:92-5.
731. Station SHDHaEP. Shanghai Huangpu District Health and Epidemic Prevention Station. Report on bed bug survey and control in Huangpu district, Shanghai. In Chinese. In: X.Y Hu TLL, X.F. Jiang, et al., editor. Collection of Cockroach and Bed Bug Research Papers. 2. China: National Cooperative Group for Controlling Four Main Urban Pests; 1983. p. 168-72.
732. Station. NCHaEP. A report on bed bug control in Nanjing city. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 1986;2:99-105.
733. Zhang K, Gao, YJ, Yan, MZ, Sun, JG, Yao, XH. Bed bug survey in Dandong region of Liaoning province. In Chinese. *Collect Cockroach Bed Bug Research Papers*. 1983;2:77-8.
734. Xu SY, ZX.; Wang, JJ. Survey of bed bugs in Urumqi city. In Chinese. *Collect Cockroach Bed Bug Research Papers*. 1983;2:81-2.
735. Station. FCHaEP. A survey of bed bug infestations in Fushun city. . *Collect Cockroach Bed Bug Research Papers*. 1983;2:75-6.
736. Xiang RC, MK. Survey of bed bugs in military dormitories in Yunnan. In Chinese. *Collect Cockroach Bed Bug Research Papers*. 1983;2:70-1.
737. Yan GY, HD.; Hu, YF. A report on bed bug control in Lengshuitan city in Hubei province. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 1986;2:96-8.

738. Hong J, Cai, KF. Survey of bed bugs in Fengcheng. In Chinese. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*. 2000;11:212.
739. Wang B, Chen, BG, Xu, SX. Observations on efficacy of brushing fenthion for controlling bed bugs.. In Chinese. *Animal Control*. 1992;8:25-6.
740. Li H. Investigations of bed bug habitats and infestations in several cities. In Chinese. *Hubei Journal of Preventive Medicine*. 1995;6:46-50.
741. Hong QC, YQ.; Wu, SB. Survey and control of bed bugs in Jiaying city. *Zhejiang Journal of Preventive Medicine* 1993;5(3):4.
742. Chen XS, JZ.; Yang, MJ. Observations on using DDVP to control bed bugs in a prison in Jiangsu province. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 2002;18:540-1.
743. Wen WC, JQ.; Deng, XR.; Huang, KH. Investigation report of a bed bug outbreak in a western Jiangxi farm. *Animal Control in Shelter Medicine*. 2001;17:233-4.
744. Zhang LDW, JX. . Discussions on bed bug control strategies in a military base in Shaanxi. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 2003;19:110-20.
745. Chen LS, JZ.; Chen, XG.; Rui, XH. Survey of bed bug infestations in a special community and observations on their control. In Chinese. *Animal Control in Shelter Medicine*. 2003;19:661-2.
746. Xue JL, J.; Zhu, T.; Zhou, G.-Z.; Wu, GW.; Cui, ZF. Investigation of bed bug infestations in a military base and observations on their control. In Chinese. *Chinese Journal of Hygiene and Insect Equipment*. 2003;9:36-7.
747. Diwu JZ, L.; Yang, J.; Liang, K.; Qi, FX. Investigation report of bed bug infestations in Shaanxi military facilities. In Chinese. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*. 2003;14:134.
748. Cao DL, LJ.; Zhu, MW.; Liu, Y.; Liu, XF. Investigation of bed bug bites to workers in a construction site in Mentougou district. In Chinese. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*. 2007;18:14.
749. Su XW, BC.; Ding, J.; Cai, W.; Pu, YL.; Wang, L. Investigation of bed bug bites in construction sites in Haidian District. In Chinese. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*. 2008;9:587.

750. Zhou GC, XH.; Fu, Y.; Yang, YJ.; Li, P.; Wen, Y. . Survey of bed bug infestations in a shooting range dormitory and observations on control efficacy. In Chinese. *Chinese Journal of Hygiene and Insect Equipment*. 2009;15:281-2.
751. Liu HW, YM.; Xin, Z.; Peng, WG. An investigation of bed bug infestation and control. In Chinese. *Chinese Journal of Hygiene and Insect Equipment* 2007;16:218-9.
752. Qin LD, YH.; Huo, W.; Wang, JH.; Li, XY.; Jiang, HB. Investigation of bed bug complaints in passenger trains. In Chinese. *Chinese Journal of Hygiene and Insect Equipment*. 2010;16:241.
753. Zhang LQ, JX.; Shu, HC. Survey of bed bug infestations in passenger trains and control strategies. In Chinese. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*. 2010;21:523.
754. Bandyopadhyay T, Kumar A, Saili A. Bed bug outbreak in a neonatal unit. *Epidemiology & Infection*. 2015;143(13):2865-70.
755. Fung EHC, Wong H, Chiu SW, Hui JHL, Lam HM, Chung RY-n, et al. Crowded Household, Subdivided Flats, and Dilapidated Housing Are Risk Factors of Bedbug (*Cimex lectularius* and *Cimex hemipterus*) Infestation: a Cross-sectional Study of Hong Kong Households. *Research Square Preprint*. 2020;Preprint:1-29.
756. Alizadeh I, Jahanifard E, Sharififard M, Azemi ME. Effects of Resident Education and Self-Implementation of Integrated Pest Management Strategy for Eliminating Bed Bug Infestation in Ahvaz City, Southwestern Iran. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. 2020;14(1):68-77.
757. Zhang J, Xia Y, Wang C, Han D, Ren D, Zheng J, et al. Morphological and molecular identification of Tropical bed bugs From two cities of the Pearl River Delta in China. *Journal of Medical Entomology*. 2021;58(1):471-4.
758. Sharififard M, Alizadeh I, Jahanifard E, Saki-Malehi A. Prevalence and Spatial Distribution of Bed Bug, *Cimex lectularius*, Infestation in Southwest of Iran: GIS Approach. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. 2020;14(1):29-37.
759. Haghi SFM, Behbodi M, Hajati H, Shafaroudi MM. Prevalence of bed bug (*Cimex lectularius*) in human settlement area of Bahnamir, Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2014;4:S786-S9.

760. Ab Majid AH, Zahran Z. Resurgence of tropical bed bug, *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae) infestation in Malaysia: control strategies and challenges faced by Urban Pest Control Operator (PCO). *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2015;3(3):419-22.
761. Dehghani R AM. Prevalence of bedbug (*Cimex lectularius*) infection among houses in the west villages of Kashan in 1998. In persian. *Feyz*. 2000;4(2):71-6.
762. Shahraki G SA, Fararoei M. Prevalence of bed bug and its biting in student dormitories. In persian. *Armaghane-danesh*. 1999;5(2):25-34.
763. Dehghani R, Hashemi A, Takhtfiroozeh SM, Chimehi E, Chimehi E. Bed bug (*Cimex lectularis*) outbreak: A cross-sectional study in Polour, Iran. In persian. *Iranian Journal of Dermatology*. 2016;19(1):16-20.
764. Ameen KAH. The First Study on Prevalence of Bed bug in Iraq-Kurdistan region: A warning message. *Tikrit Journal of Pure Science*. 2019;24(2):5-9.
765. 小松謙之, 白川篤, 中村春美, 藤井啓一. 東京都で生息が確認されたネッタイトコジラミ. *衛生動物*. 2018;69(2):95-8.
766. 小松謙之, 中村春美, 藤井啓一. 沖縄県で生息が確認されたネッタイトコジラミ. *衛生動物*. 2016;67(4):227-31.
767. Seri Masran SNA, Ab Majid AH. Population Genetic Structure and Breeding Pattern of *Cimex hemipterus* (F.) (Hemiptera: Cimicidae) in Malaysia. *Journal of Medical Entomology*. 2019;56(4):942-52.
768. Doggett S, Geary M, Lamond P, Russell R. Bed bug management: a case study. *Professional Pest Manager*. 2004;8:21-3.
769. Hosseini-Chegeni A, Nutifafa G, Khedri J. The first record of the tropical bed bug *Cimex hemipterus* (Hemiptera: Cimicidae) in Iran. *Iranian Journal of Animal Biosystematics*. 2019;15(1):77-86.
770. Cater J, Magee D, Edwards K. Severe infestation of bedbugs in a poultry breeder house. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2011;239(7):919-22.

771. Sked S, Wang C, Levy M, Hacker K. A case study of *Cimex lectularius* L.(Hemiptera: Cimicidae) infestations in an office environment. *Journal of Economic Entomology*. 2019;112(4):1821-30.
772. Wu Y, Tracy DM, Barbarin AM, Barbu CM, Levy MZ. A door-to-door survey of bed bug (*Cimex lectularius*) infestations in row homes in Philadelphia, Pennsylvania. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;91(1):206-10.
773. Sheele JM, Gaines S, Maurer N, Coppolino K, Li JS, Pound A, et al. A survey of patients with bed bugs in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(5):697-8.
774. Baumbblatt JAG, Dunn JR, Schaffner W, Moncayo AC, Stull-Lane A, Jones TF. An outbreak of bed bug infestation in an office building. *Journal of Environmental Health Research*. 2014;76(8):16-9.
775. Sheele JM, Barrett E, Farhan O, Morris N. Analysis of bed bug (*Cimex lectularius*) introductions into an academic medical center. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2017;38(5):623-4.
776. Ter Poorten MC, Prose NS. The return of the common bedbug. *Pediatric Dermatology*. 2005;22(3):183-7.
777. Vail K, Chandler J. Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae) detection in low-income, high-rise apartments using four or fewer passive monitors. *Journal of Economic Entomology*. 2017;110(3):1187-94.
778. Hwang SW, Svoboda TJ, De Jong IJ, Kabasele KJ, Gogosis E. Bed bug infestations in an urban environment. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11(4):533.
779. Williams J. Bed bugs in hospitals: more than just a nuisance. *CMAJ*. 2013;185(11):E524.
780. Wang C, Singh N, Zha C, Cooper R. Bed bugs: Prevalence in low-income communities, resident's reactions, and implementation of a low-cost inspection protocol. *Journal of Medical Entomology*. 2016;53(3):639-46.
781. Gounder P, Ralph N, Maroko A, Thorpe L. Bedbug complaints among public housing residents—New York City, 2010–2011. *Journal of Urban Health*. 2014;91(6):1076-86.

782. Cooper RA. Behavioral ecology and control of bed bugs, *Cimex lectularius* L., in multifamily housing communities. USA: Rutgers University-Graduate School-New Brunswick; 2016.
783. Wang C, Eiden A, Singh N, Zha C, Wang D, Cooper R. Dynamics of bed bug infestations in three low - income housing communities with various bed bug management programs. *Pest Management Science*. 2018;74(6):1302-10.
784. Raab RW, Moore JE, Vargo EL, Rose L, Raab J, Culbreth M, et al. New introductions, spread of existing matriline, and high rates of pyrethroid resistance result in chronic infestations of bed bugs (*Cimex lectularius* L.) in lower-income housing. *PLOS One*. 2016;11(2):e0117805.
785. Cimolai N, Cimolai TL. Otitis from the common bedbug. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2012;5(12):43-5.
786. Ralph N, Jones HE, Thorpe LE. Self-reported bed bug infestation among New York City residents: prevalence and risk factors. *Journal of Environmental Health Research*. 2013;76(1):38-45.
787. Masetti M, Bruschi F. Bedbug infestations recorded in Central Italy. *Parasitology International*. 2007;56(1):81-3.
788. Delaunay P, Blanc V, Dandine M, Del Giudice P, Franc M, Pomares-Estran C, et al. Bedbugs and healthcare-associated dermatitis, France. *Emerging Infectious Diseases* 2009;15(6):989.
789. Giorda F, Guardone L, Mancini M, Accorsi A, Macchioni F, Mignone W. Cases of bed bug (*Cimex lectularius*) infestations in Northwest Italy. *Veterinaria Italiana*. 2013;49(4):335-40.
790. Ferrer MF, Sainz-Elise S. La chinche de cama ¿un ectoparásito emergente? *Enfermedades Emergentes*. 2005;7(3):87-101.
791. Levy Bencheton A, Berenger J, Del Giudice P, Delaunay P, Pages F, Morand J. Resurgence of bedbugs in southern France: a local problem or the tip of the iceberg? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(5):599-602.
792. Totkova A, Totka A, Sevcikova L, Argalasova L, Cibulkova A, Simko M. Problems with the bedbug (*Cimex lectularius*) in Slovakia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019;26(3):400-4.

793. Hage M, Aak A, Steinert M, Rukke BA. First record of the tropical bed bug *Cimex hemipterus* (Fabricius, 1803)(Hemiptera, Cimicidae) in Norway. *Zoosystematica Rossica*. 2022;25(2):239-42.
794. López Morales B. Chinchas de Cama (Hemiptera: Cimicidae) en el Área Urbana de Torreón, Coahuila. <http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/handle/123456789/42980>: Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro - Unidad Laguna; 2018.
795. López-Hernández J, Hernández-Rodríguez S, Valdés-Perezgasga MT, Espinoza FG, Hernández VH. Chinchas de cama (Hemiptera: Cimicidae) de importancia urbana en Lerdo, Durango, México. *Entomologia Mexicana*. 2018;5:534-8.
796. Vassena CV. Resurgencia de la chinche de cama *Cimex lectularius* (Heteroptera: Cimicidae) en Argentina. *Revista de la Sociedad Entomológica de Argentina*. 2016;75(1):3-4.
797. Bernardes Filho F, Quaresma MV, Avelleira JCR, Azulay DR, Azulay-Abulafia L, Bastos AQ, et al. Bed bug dermatitis, description of two cases in Rio de Janeiro, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90(2):240-3.
798. López Morales B. Chinchas de cama (Hemiptera: Cimicidae) en el área urbana de Torreón, Coahuila. <http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/handle/123456789/42980>: Universidad Autónoma Agraria Antonino Narro; 2018.
799. Vera CI, Orduna T, Bermejo A, Leiro V, Maronna E. Dermatitis por picaduras de cimícidos (chinchas de cama). *Dermatología argentina*. 2012;18(4):295-300.
800. Bello-Hernández Y, García-Valdés L, Arenas R. Prurigo de llegada: caso clínico de cimiciasis y revisión de la literatura. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2017;15(3):168-72.
801. Lima FMMd. *Cimex lectularius* (Heteroptera: Cimicidae): investigação, divulgação e primeiro registro para o Nordeste do Brasil. <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/29269>: Brasil; 2020.
802. Criado PR, Criado R. Bedbugs (Heteroptera, Cimicidae): an etiology of pruritus to be remembered. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;86(1):163-4.
803. Silva DOd. Infestação e controle de *Cimex lectularius* em abrigos públicos no município de Belo Horizonte/MG.

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/iciict/19514/Dissertacao_DIP_Diego%20Oliveira%20da%20Silva.pdf?sequence=2&isAllowed=y: Fundação Oswaldo Cruz; 2017.

804. Otto MA, Da Silva AS, Zanette RA, Schmitt L, Monteiro SG. Infestação por *Ornithocoris* sp. em residências do Município de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*. 2008;17(1):99-101.

805. Saavedra T, Schrag B, Hojman L. Prúrigo ampollar en adulto por picadura de chinche. *Revista Chilena de Dermatología*. 2010:429.

806. Baak-Baak C, Garcia-Rejon J, Tzuc-Dzul J, Nuñez-Corea D, Arana-Guardia R, Cetina-Trejo R, et al. Four Species of Under-reported Parasitic Arthropods in Mexico and their Potential Role as Vectors of Pathogens. *Journal of Parasitology*. 2020;106(6):835-42.

8. ANEXOS

Anexo A - Infestaciones y Reportes de parasitismo por parte de Chinchas de Cama en África

Ref.	País	Región	Habitáculos Infestados	Personas afectadas	Número de insectos	Especie	Inmobiliaria infestada	Observaciones	Año
África									
(717)	Nigeria	Gboko, Estado Benue	Casas: 86/600 (14.3%) Hoteles: 6/9 (66.6%)	Sin información	2642	<i>Cimex lectularius</i>	Marco de la Cama, colchón, almohadas, tapetes, paredes, sillas de madera, sillas ejecutivas, Camas de bamboo, bancos de madera	Selección aleatoria de casas y hostales. La mayor cantidad de insectos recolectados fueron ninfas seguidos de adultos	2011
(718)	Nigeria	Ilorin, Estado Kwara	Casas: 20/200 (10%)	Sin información	69	<i>Cimex lectularius</i>	Ropa de Cama, colchones, almohadas, marco de la Cama de madera, inmobiliaria de madera, paredes	Selección aleatoria de casas y hostales. Se realizó encuesta de conocimientos, actitudes y prácticas. 110 de los entrevistados (55%) tenía conocimientos con respecto al Chinche de Cama, y atribuyeron la infestación movimiento casa-casa o compra de inmobiliaria de segunda	2017

(719)	Nigeria	Gbajimba, Estado Benue	Habitáculos con insectos: 26/119 (21.8%) Habitáculos con evidencia de infestación: 74/119 (62.2%)	Sin información	1056	<i>Cimex lectularius</i>	Camas de bamboo, marcos de Cama de hierro, tapetes, colchones, marcos de Cama de madera, toldillo, sillas amobladas	Selección aleatoria de casas y hostales. Registro de uso de insecticidas Polvo de Permetrina, 2,3,-dichlorovinyl, dimetil fosfato), 2,2-dicloro-vinyl, dimetil fosfato. Medidas de control no químicas, secar al sol inmobiliaria infestada, manual, agua caliente, nada.	2010
(720)	Sierra Leona	Freetown	Habitáculos en Campamentos de refugiados: 233/238 (98%)	Sin información	570 (C. hemipterus 250, C. lectularius 320)	<i>Cimex lectularius</i> , <i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	El estudio se llevó a cabo en 6 de los nuevos campos de refugiados	2002
(721)	Uganda	Kampala	Sin información	107/356	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Aunque no está clara la temporalidad de las infestaciones, la mayoría de las personas conocía del insecto. Las personas más afectadas estaban entre 15-20 años	2019
(410)	Suráfrica	KwaZulu	Chozas: C. <i>hemipterus</i> 16/37 C. <i>lectularius</i> 21/37	Sin información	En promedio 91.5 insectos por choza (rango 1-403)	<i>Cimex lectularius</i> , <i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Las infestaciones de ambas especies en esta región eran similares en número y severidad. Estas	1990

			Infestación simpátrica en algunas ocasiones					poblaciones eran encontradas después de la fumigación con Insectigas®	
(172)	Suráfrica	Natal y KwaZulu	C. lectularius 196/323 (60.6%) chozas C. hemipterus 96/323 (29.6%) chozas Infestación simpátrica 32/323 (9.9%) chozas	Sin información	Se recolectaron en múltiples ocasiones la cantidad de insectos estuvo entre 0 – 56 para C. lectularius y 0-64 para C. hemipterus	<i>Cimex lectularius</i> , <i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	La mayoría de insectos se encontraron en áreas donde el DDT se usaba anualmente en un programa antimalárico. La mayoría de chozas eran de barro.	1984
(171)	Suráfrica	KwaZulu	7/7 chozas	Sin información	>2000	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Se muestrearon 7 habitáculo después de la fumigación. El insecticida era Insectigas®, su ingrediente activo es diclorvos que se dispensa bajo presión desde un cilindro con dióxido de carbono líquido.	1986
(722)	Nigeria	Southwest, Estado Lagos	18/200 (9%)	Sin información	49	<i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Selección aleatoria de 40 hogares sobre el censo total	2008
(723)	Tanzania	Moshi Urbano	3 escuelas	228/384 (58.1%)	Sin información	Sin información	Sin información	Estudio transversal en 3 escuelas. Se encontró relación	2018

								entre hacinamiento, desconocimiento y presencia de Chinche de Cama	
Temu (724)	Tanzania	Poblados de Bagomoyo	61 de 108 casas	Sin información	Sin información	C. <i>hemipterus</i>	Sin información	Las infestaciones fueron eliminadas gracias a los toldillos impregnados de insecticida	1993
(725)	Etiopía	Pueblo de Amuru	189 de 260 casas	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Las infestaciones se encontraron en la Habitación, la sala y cocina. Se evaluó el uso de medidas no farmacológicas (remedios caseros) y farmacológicas y de insecticidas	2014
(726)	Nigeria	Ciudad de Benín	Teatro de Conferencias	Se recolectaron 157 especímenes	Sin información	C. <i>hemipterus</i>	Bordes de la silla, grietas de la silla, espacio entre la madera y marco de la silla, superficie de la silla y de la mesa	Usaron Bygon como insecticida	2005
(260)	Rwanda	Prisiones de Miyove y Muhanga	Sin información	Por lo menos 100 especímenes fueron recolectados	Sin información	C. <i>hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2011
(727)	Ghana	9 comunidades	Diferentes habitáculos	270	Sin información	C. <i>hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2022

Anexo B - Infestaciones y reportes de parasitismo por parte de las chinches de cama en Asia

Ref.	País	Región	Habitáculos Infestados	Personas afectadas	Número de insectos	Especia	Inmobiliaria infestada	Observaciones	Año
Asia									
(426)	Kuwait	Farwaniya, Salmiya, Sulibiah, Shuwaikh, Jleeb, Khaitan y Al-Soura	Apartamentos, marina, finca, barrios acomodados y pobres	Múltiples personas, información no discriminada	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Tapetes, paredes, colchones, ropa de Cama, ropa interior	11 infestaciones de los 2 años previos. La mayoría de las personas no tenían conocimiento del insecto.	2013
(728)	Israel	Tel Aviv	1 apartamento. Características de este no informa	1 paciente masculino	No es claro, presencia de ninfas y adultos	<i>Cimex lectularius</i>	Posiblemente el colchón. No claro	Caso importado, posiblemente de América del norte. Requirió de dos rondas de fumigación, primero con piretroides y después con metilbromuro.	2008
(729)	Malasia	Pulau Pinang, Perlis, Kedah, Perak, Kelantan, Terengganu, Pahang, Selangor, Negeri Sembilan, Melaka, Johor y Kuala Lumpur	En total se muestrearon 185 lugares	Sin información	2-211 insectos por habitáculo	<i>Cimex hemipterus</i>	Ropa de Cama, cabecera, paredes sofás y cojín, Silla Rattan, muebles de madera, electrodomésticos.	Posible reinfestación por migración y compra de inmuebles de segunda.	
(730)	China	Distrito Nanshi, Shanghai	Se revisaron entre 173.198 a 216.028 residencias por año. De estas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies	Sin información	Sin información	1979-1985

			pasaron de 9.1% de infestación en 1979 a 0.0093% en 1985			ocurren en China			
(731)	China	Huangpu, Shanghai	303/145.695 (0.002%) de las residencias	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1982
(732)	China	Nanjing, Provincia de Jiangsu	4.78% de 283.018 residenciales	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1981-1982
(733)	China	Dandong, Provincia de Liaoning	49/1843 residencias infestadas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1980-1982
(734)	China	Urumqi, Xinjiang, Región Autónoma Uyghur	213/1.060 residencias	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1981
(735)	China	Fushung, Provincia de Liaoning	2433/64213 residencias infestadas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1981
(736)	China	Provincia de Yunnan	5.170/104.146 Camas militares	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies	Sin información	Sin información	1982

						ocurren en China			
(737)	China	Lengshuitan, Provincia de Hunan	1.20% de 9.459 residencias 0.12% de 10.051 residencias 0.07% de 11.512 residencias	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1982 1984 1985
(738)	China	Fengcheng, Liaoning	0/23.865 residencias 0/2.741 habitaciones de hoteles o habitaciones publicas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1988-1989
(739)	China	Provincia de Fujian	415/450 Camas de militares infestados	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1990
(740)	China	Provincia de Hubei	5/75 hoteles infestados 13/47 hospitales infestados 1/3 escuelas infestadas 413/6.614 residencias infestas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1992
(391, 393)	China	Huhehaote, Mongolia Interna	36.2% de 69 salones de la escuela infestado	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies	Sin información	Sin información	1990

						ocurren en China			
(741)	China	Provincia de Zhejiang	8/51.870 residencias infestadas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1992
(380)	China	Provincia de Zhejiang	0/5.228 residencias infestadas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1996
(742)	China	Nanjing, Provincia de Jiangsy	32/32 Camas de una prisión	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	1999
(743)	China	Provincia de Jiangxi	24/24 habitaciones de trabajadores	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2000
(744)	China	Provincia de Shaanxi	16/720 Camas de dormitorios universitarios	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2001-2002
(745)	China	Nanjing, Provincia de Jiangsu	77/92 Camas de una prisión	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2002-2003

(746)	China	Jinan, Provincia de Shandong	63/124 Camas infestadas en dormitorios militares	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2002
(747)	China	Provincia de Shaanxi	108/1.183 Camas de dormitorios militares	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2002
(748)	China	Beijing	34/36 Camas de trabajadores infestadas	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2006
(749)	China	Beijing	Sin información	Más de 100 trabajadores afectados	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2007
(750)	China	Jinan, Provincia de Shangdong	50/156 Camas infestadas de un dormitorio militar	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2007
(751)	China	Jinan, Provincia de Shangdong	8 habitaciones de un número desconocido de un hotel 85% de un número desconocido de habitaciones de un dormitorio militar.	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2006

(752)	China	Beijing-Chongqing	3/17 carros de tren	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2008
(753)	China	Provincia de Hubei	3/116 carros de tren	Sin información	Sin información	Sin información, aunque ambas especies ocurren en China	Sin información	Sin información	2009
(754)	India	Nueva Delhi	No menciona cuantas de las 80 Camas estuvieron infestadas	39 individuos	Sin información	<i>Cimex hemipterus</i>	Cobija traída de casa, paredes y colchones	El hospital atiende personas de escasos recursos. Dado que en invierno las temperaturas son bajas 4-6°C, las mujeres traen sus propias cobijas. Se utilizo insecticida N-octyl bicycloheptene dicarboximide and imidacloprid (Bedlam Plus®, MGK, USA) y se quemaron colchones	2013
(755)	Hong Kong	Hong Kong	Sin información	63.7% de los 696 participantes reportaron infestaciones	Sin información	Sin información	Sin información	Se realizo una encuesta. Las condiciones del hogar, el hacinamiento, menores ingresos, la	2019-2020

								edad, la educación se asociaron a tener infestaciones.	
(756)	Irán	Ahvaz	70/70 infestadas. 57% de estas tuvo una infestación baja, 29% media y 15% alta.	23% de 286 tuvieron signos de picaduras de Chinchas de Cama	No claro	<i>Cimex lectularius</i>	Grietas, ropa de Cama, muebles de madera, papel tapiz y Belka.	Se escogieron de los habitáculos infestados de la ciudad, 70 de manera aleatoria. Y se ofreció una lista de chequeo autoadministrada.	2016
(173)	Israel	Kibutz Mefallesim y Kibutz Zova	Sin información	Sin información	Sin información	<i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Infestación de aves de corral severa. Infestación esporádica de cuartos de trabajadores.	1980-1984
(757)	China	Guangzhou y Foshan	3 habitaciones infestadas en un hotel (Guangzhou) y 2 dormitorios de una compañía (Foshan)	Sin información	Se examinaron 15 especímenes de Guangzhou y 3 especímenes de Foshan. Número total de especímenes recolectados no claro.	<i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Colección por conveniencia	2020
(758)	Irán	Ahvaz, Provincia de Khuzestan	41/353 casas infestadas 9/167 apartamentos infestados	127 personas afectadas.	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Grietas y hendiduras, ropa de Cama, almohadas y colchones, inmuebles de madera, papel tapiz, caja de fusibles y aspiradora	Selección aleatoria de habitáculos por zonas de la ciudad. La búsqueda de insectos duró un mes.	2017

(759)	Irán	Bahnamir	14 de 500 hogares	14 de 500 familias	256 insectos capturados	<i>Cimex lectularius</i>	En hendiduras y grietas de paredes y techos, incluso de los toma corrientes. Se encontraron en la cocina, habitación y sala de estar principalmente.	Se revisaron 8 áreas suburbanas de las cuales se eligieron 500 de manera aleatoria. Humedad media 86, Temperatura media 16°C, Prevalencia 28.9%	2013
(425)	Israel	Todo el país	Dependiendo del área entre 1 a 53 tratamientos.	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Estudio que evaluó las respuestas de personal de empresas. De 1.147 encuestas solo se respondieron 143. Se encontró un aumento progresivo desde 2005	2009
(385)	Corea	Seúl	1 apartamento	1 mujer	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	No claro, se reporta un cadáver y huevos	Uno de los primeros reportes después de 2 décadas de ausencia.	2007
(760)	Malasia	Todo el país	1-20 infestaciones por año. Hoteles/moteles y casas residenciales.	Sin información	Sin información	No claro	Sin información	Se realizaron encuestas a Empresas de Control de Pestes. Se evaluó métodos, resistencia, severidad de infestación.	2014-2015
(392)	China	Shenzhen, Dongguan	En Shenzhen de 373 tratamientos 158 involucraban	Sin información	Sin información	No claro. Posiblemente	Sin información	Se revisaron los registros de dos empresas de	2013

			Chinches de Cama. En Dongguan de 893 tratamientos 261 involucraron Chinches de Cama.			ambas especies.		control, en los cuales se revisaron el número de tratamiento contra el Chinche de Cama, tipo de estructura infestada, números de habitaciones infestadas	
(383)	Malasia y Singapur	Kuala Lumpur, Penang y Singapur	54 viviendas infestadas. 8 nivel 0, 17 nivel 1, 9 nivel 2, 10 nivel 3, 3 nivel 4, 1 nivel 5	Sin información	Sin información	<i>Cimex hemipterus</i>	Colchones, ropa de Cama, marco de Cama, almohada, cabecera, grietas y hendiduras, sofá, Silla Rattan, inmuebles de madera, electrodomésticos	Se revisaron 54 predios infestados en Malasia y singapur. Se clasificó el nivel de infestación dependiendo del número de insectos, 0: ninguno, inactivo; 1: 0–10; 2: 11–20; 3: 21–30; 4: 31– 40; 5: >40	2005-2008
(761)	Irán	Kashan, Esfahan	33/495 casas infestadas	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Humedad Media: 40%, Temperatura media 21°C, Prevalencia 6.7%	2000
(762)	Irán	Yasuj, Kohgiluyeh-and-Buyer Ahmad	22/76 casas infestadas	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Humedad Media: 80%, Temperatura media 16°C, Prevalencia 28.9%	1999
(763)	Irán	Amol, Mazandaran	164/182 casas infestadas	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Humedad Media: 80%, Temperatura media 17°C, Prevalencia 90.1%	2016

(764)	Iraq	Kurdistan	34/135 habitaciones estaban infestadas en Kurdistan. 21/93 en la gobernación de Erbil 6/12 en la gobernación de Duhok 7/30 en la gobernación de Sulaimania	Sin información	Kurdistan 2050 (3-640 insectos por lugar) Erbil 1805 (15-430) Duhok 160 (hotel/motel 150 y supermercado 10) Sulaimania 85 (hotel/motel 60 y supermercado 25)	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Primer estudio de prevalencia realizado en la región de Kurdistán. Se hicieron muestras en 34 lugares con sospecha de infestación, las habitaciones fueron seleccionadas aleatoriamente, (apartamento, casas, supermercado, hospital y aeropuerto)	2014-2015
(765)	Japón	47 prefecturas	----	----	88 <i>C. lectularius</i> 13 <i>C. hemipterus</i> en Okinawa y Tokio	<i>Cimex lectularius</i> , <i>Cimex hemipterus</i>	----	Artículo en japonés	2016-2017
(766)	Japón	Okinawa	----	----	11 insectos 8 <i>C. lectularius</i> 3 <i>C. hemipterus</i>	<i>Cimex lectularius</i> , <i>Cimex hemipterus</i>	----	Artículo en japonés	2016
(767)	Malaysia	Selangor, Terengganu, Perak, Kedah, Kuala Lumpur, Negeri Sembilan, Penang, Perlis,	Sin información	Sin información	Se recolectaron 10 especímenes por sitio (Total 220), real extensión de las infestaciones no reportada	<i>C. hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2013-2015

		Johor, Pahang, Melaka							
(397)	Australia	Todo el territorio, especialmente la capital, Queensland, New South Wales, Victoria y otros territorios	Se reportaron antes de 200 571 trabajos de control, después entre el 2000 al 2006, se reportaron 8.708 trabajos	Sin información	Sin información	<i>Cimex</i> spp.	Sin información	Se realizó una encuesta a empresas de control de plagas. En la cual respondieron 121 empresas.	2000-2006
(403)	Australia	Bundaberg, Queensland Confidencial, Queensland	1 brote en un café. Brote en un Hostal	Sin información	Sin información	<i>Cimex hemipterus</i> <i>Cimex hemipterus</i> , <i>C. lectularius</i> en una infestación mixta	Sin información Colchón	Primera descripción de <i>C. hemipterus</i>	1998
(397)	Australia	—	Varias áreas del país	Sin información	46 <i>Cimex lectularius</i> 7 <i>Cimex hemipterus</i>	<i>Cimex lectularius</i> <i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Aumento de 400% de las muestras recibidas comparando periodo 1997-2000 con 2011-2004.	1997-2004
(768)	Australia	Sidney	Brote severo en motel	Múltiples inquilinos	Sin información	Sin información	Infestación en tapete, en la mesa de noche, en un marco de fotografía, agujeros de tornillos y hendiduras. En varias habitaciones en el pasillo.	Presencia de spotting en las sábanas, múltiples usos de insecticidas. Presencia de extranjero días antes, pero la severidad de la infestación indica	2003

								que los insectos estaban antes.	
(769)	Irán	Teherán & Lorestán	Anónimo	Sin información	8	<i>C. hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2016- 2017

Anexo C- Infestaciones y reportes de parasitismo por parte de las chinches de cama en Norte américa

Ref.	País	Región	Habitáculos Infestados	Personas afectadas	Número de insectos	Especia	Inmobiliaria infestada	Observaciones	Año
Norteamérica									
(460)	Estados Unidos de América	Florida, Washington DC, Nueva Jersey, Nueva York, Carolina del Norte, Pensilvania, Carolina del Sur y Virginia	21 habitáculos (14 apartamentos, 1 condominio, 1 hotel, 1 motel, 1 hospital y 2 casas)	Sin información.	Se consiguieron 8-10 muestras por infestación. Número total de individuos sin información.	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Estudio de patrones y estructuras genéticas. Se encontró que la mayoría de infestaciones se originaron de una hembra. Hay alta variabilidad genética inter-infestaciones, pero poca intra-infestación.	2005,2008 y 2009
(770)	Estados Unidos de América	Mississippi	1 granja avícola	Sin información	Miles de especímenes	<i>Cimex lectularius</i>	Galpones, cajones de poner, banda transportadora	Infestación severa de granja avícola. No indican si hubo o no afectación humana. Uso de piretroide (ciflutrina) tres veces. Sin efecto, se recomendó insecticidas no piretroides y tratamiento de calor	2010
(771)	Estados Unidos de América	New Jersey, New Brunswick	Ambiente de oficina	39 especímenes (1 adulto 38 ninfas)	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sillas, cubículos, oficinas	43 momentos previos de visualización de	2016-2018

				Huevos				especímenes. Múltiples visitas de Empresa de Control de Plaga, que también visitaron casas de empleados.	
(772)	Estados Unidos de América	Filadelfia	Residencias	596 residentes 11% reportaron haber tenido infestaciones. De 1002 residencias, solo 22 aceptaron la inspección.	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Ofrecieron tratamiento gratis si se encontraban especímenes	2011
(773)	Estados Unidos de América	Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University	Personas que acudieron a Urgencias	40 personas	Por lo menos 35 especímenes	Sin información	Sin información	12 enfermeras. 9 miembros del personal de urgencias, 8 médicos, 6 residentes, 3 técnicos, policía, entre otros.	2016
(774)	Estados Unidos de América	Tennessee	Edificio de Oficinas	32 trabajadores fueron positivos mediante búsqueda canina (26 tenían síntomas de picaduras)	Solo puedo capturarse 1 ninfa	No claro	Cubículos, ropa donada	Limpieza con vapor y uso de piretroides. 9 casas de trabajadores se determinaron como infestadas	2011
(775)	Estados Unidos de América	Cleveland, Ohio	Hospital	Sin información	180 eventos 72 en Sala de Emergencias	Sin información	Sin información	Sin información	2014-2015

(776)	Estados Unidos de América	Virginia Central	Residencia	1 paciente femenino de 10 años	Varios insectos	<i>Cimex lectularius</i>	La Cama	La infestación duro varios meses en ser descubierta. Posible origen un muñeco de felpa ganado en una feria.	2005
(777)	Estados Unidos de América	Knoxville, Tennessee	3 edificios: A: 58 apartamentos confirmados B: 14 apartamentos confirmados C: 13 apartamentos confirmados	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i> Aunque no es muy claro.	Sin información	Muchas revisiones visuales fallaron, Mejor detección mediante perros y mediante trampas	2013
(778)	Canadá	Toronto	Apartamentos, residencias unifamiliares, refugios y alberges, dormitorio de universidad, restaurantes, entre otras.	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Aumento del número de refugios y albergues y de llamadas concernientes a infestaciones	2001-2004
(779)	Canadá	Hamilton, Ontario	Hamilton Health Sciences St. Joseph's Healthcare	10 casos 3 casos	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	2012

(780)	Estados Unidos de América	Ciudades Bayonne, Hackensack, Irvington y Paterson en New Jersey	Comunidades de escasos recursos	262 apartamentos infestados	Número de apartamentos por número de insectos 0: 10 1-10: 50 11-50: 25 51-100: 10 101-300: 5 >300: 3	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Se utilizaron interceptores	2014
(781)	Estados Unidos de América	Ciudad de Nueva York	31.245 llamadas por Chinchas de Cama de 13.496 residencias. Para una prevalencia de 6.6%	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Datos obtenidos desde The New York City Housing Authority (NYCHA	2010-2011
(782)	Estados Unidos de América	New York City, New Jersey, Maryland	Se escogieron 22 apartamentos infestados para determinar exactitud. Equipo 9 encontró 9 en 102 apartamentos Equipo 11 encontró 23 en 106 apartamentos	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Evaluación de equipos de perros para detección de Chinchas de Cama. La exactitud de detección era baja solo 4 de 22 infestaciones, fueron detectadas por los equipos de perros (11) y altos niveles de falsos positivos	2011

(373)	Estados Unidos de América	Ohio	Sin información	1 paciente con problemas mentales	1 ninfa (de manera adicional el paciente estaba infestado con <i>Pediculus humanus corporis</i>)	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Se realizaron estudio de microbioma en ambos insectos	2018
(457)	Estados Unidos de América	Indianápolis, Indiana	Un apartamento de 15 pisos (223 apartamentos), 101 apartamentos experimentaron infestaciones	De 40 residentes sólo 12 tenían conocimiento de que estaban infestados	1540 especímenes	<i>C. lectularius</i>	Muebles Cama, pasillo	Algunos Chinchos fueron capturados en los pasillos	2008
(783)	Estados Unidos de América	Bayonne, Hackensack y Paterson, New Jersey	Total: 2142 apartamentos Bayonne: 57 (8.5% infestados) Hackensack: 28 (5.7% infestados) Paterson: 118 (13.8% infestados)	Bayonne: 30 insectos por apartamento Hackensack: 40 insectos por apartamento Paterson: 28 especímenes por apartamento	Sin información	<i>C. lectularius</i> (no claro)	Sin información	Utiliza los mismos que el artículo de Wang <i>et al.</i> (780). Fue un estudio con múltiples revisiones durante 2 años	
(544)	Estados Unidos de América	Oklahoma, Kansas, Missouri, Arkansas, Texas, New México, Colorado	97 estructuras infestadas en 34 ciudades	343 especímenes	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Encontraron proporciones importantes con Mutaciones tipo Knockdown asociadas a Resistencia	

(784)	Estados Unidos de América	Harrisonburg, Virginia	1 edificio de 120 unidades unipersonales para ancianos con discapacidades y personas con escasos recursos	12 especímenes 9 del edificio, 3 de un refugio para personas sin hogar. Número total no es claro.	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Colchones, Boxsprings	Hallazgos de mutaciones kdr, con intercambio de genes entre 7 clústeres	2012-2013
(785)	Canadá	British Columbia, Vancouver	Sin información	1 paciente de 23 años que le dio otitis por picadura de <i>Cimex lectularius</i>	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Sin información	2012
(374)	Estados Unidos de América	Cleveland, Ohio	Sin información	37% de las personas respondieron haber tenido infestaciones	Sin información	Sin información	Sin información	Estudio retrospectivo de pacientes que llegaron a urgencias. Muestra de conveniencia. Se preguntó si habían tenido infestaciones, con autoreporte	2007
(786)	Estados Unidos de América	New York City, New York	El autoreporte indicó una prevalencia de 6.7% y era más prevalente entre la edad entre 18-24	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Encuesta telefónica	2009
(243)	Canadá	Montreal	Apartamento en complejo social	1 mujer de 62 años de edad			3 fumigaciones requeridas. Paciente alcohólica con	Paciente terminó suicidándose debido a la infestación.	2012

							Desorden de Personalidad Límitrofe		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo D - Infestaciones y reportes de parasitismo por parte de las chinches de cama en Europa

Ref.	País	Región	Habitáculos Infestados	Personas afectadas	Número de insectos	Especia	Inmobiliaria infestada	Observaciones	Año
Europa									
(367)	Inglaterra	Sin información	Dos trabajadores de la salud. Paciente mordido con Cama traída de los Estados Unidos. Pacientes mordidos después de viaje a Australia Otra infestación de trabajador de la salud que no tuvo viajes recientes. Posteriormente su familia extensa fue infestada.	Sin información	Sin información	Sin información	Muebles infestados	4 infestaciones. En las cuatro hay evidencia circunstancial de tránsito a través del equipaje y el viaje internacional	1999
(371)	España	Valencia	3 pacientes: Caso 1: 1 mujer que viajó a Londres, sus hijas y un huésped. Caso 2: Mujer que realizó el camino del peregrino. Se	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Cama y ropa de Cama. Ropa de uso diario	Caso 1: tratamiento inicial desconocida, tratamiento 2 y 3 con piretroides y 2% permetrina, se retiró la madera, la infestación comenzó a distribuirse a otras habitaciones (30 metros alejadas.)	2010

			quedo en un hostal en la región de Rioja. Caso 3: Múltiples estudiantes ERASMUS (3 de 4) que se habían quedado en Estocolmo.					Caso 2: Lavado en agua caliente de objetos afectados, insecticida 2% permetrina + 0.2% tetrametrina. Caso 3: Tratamiento inicial no efectivo con insecticidas comercial. Múltiples tratamientos, único efectivo fue el realizado de manera similar al primero.	
(787)	Italia	Toscana	Casa para turistas	Caso 1: 1 paciente de 7 años. Caso 2: 1 hombre de 48 años de Republica Checa (Praga), que se quedó en una casa para turistas. Después 8 pacientes de Alemania.	2 especímenes, macho y hembra	<i>Cimex lectularius</i>	Cama y ropa de Cama del paciente afectado	Ambos casos relacionados con viajes internacionales. Caso 1: Tratados con ciflutrina 0.1%, aspirado. Sugerencia de transferencia desde Nepal por huéspedes. Caso 2: Desinfestación mediante imiprotrina 0.1% y Cipermetrina 0.1%, que no fue efectiva, después bioaletrina 0.15%, bioresmetrina 0.06% y	2003

								butoxido piperonil 4% fueron usados, los cuales fueron efectivos.	
(788)	Francia	Cannes	Un centro de salud de 112 habitaciones	Aproximadamente 5 pacientes	1ª infestación (2 habitaciones): 215 especímenes 2ª infestación (4 habitaciones): por lo menos 30. 3ª infestación: 12	<i>Cimex lectularius</i>	Camas y ropa de Cama	Dermatitis asociada al cuidado de la salud. Requirió de 3 intervenciones. La primera, realizada por una empresa privada trato 3 habitaciones, la segunda fue realizada por los trabajadores en 12 habitaciones con imiprotrine y cipermetrina para las habitaciones, y para la ropa esdepaetrina y piperonil butoxido y la tercera duró dos meses y se trataron 56 habitaciones. Este se realizó con bendiocarb si no se encontraban chinches y d-trans-tetrametrina si había.	2007
(789)	Italia	Liguria, Imperia Liguria, Savona, Liguria, Genoa Liguria, La Spezia Piedmont, Cuneo Piedmont, Asti	17 infestaciones: Liguria: 2008 3 infestaciones, 2009 5 infestaciones 2010 2	17 muestras la mayoría adultos, número total sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Sin información	2008-2013

		Piedmont, Verbania	infestaciones, 2011 2 infestaciones Piemonte: 2011 1 infestaciones 2013 1 infestación						
(790)	España	Valencia	Vivienda multifamiliar ocupada por 8 personas (4 de nacionalidad brasileña, 2 argentina, 2 española y 2 temporales), los brasileños fueron los últimos.	Sin información	Cinco inquilinos de los ocho afectados	<i>Cimex lectularius</i>	Camas, grietas de 3 de los 6 dormitorios, sofá	Hubo recogida de enseres directamente de las calles, Camastros de madera. Tratamiento con permetrina 2.0%, tetrametrina 0.1-0.2% y diazinon 2.0%. masillado de grietas y revestimiento con pintura, uso de calor y eliminación de enseres afectados	2004
(415)	Rusia	San Petersburgo (Distritos: Primorskiy, Vasileostrovskiy, Pushkin, Kalininskiy, Tsentral'nyy), Moscú (Distritos Otradnoe, Yaroslavskiy, Voykovskiy, Sokolinaya Gora, Obruchevskiy, Severnoe Izmaylovo,	Infestación de apartamentos y dormitorios	Más de 300 especímenes analizados, se analizaron imagos, tanto machos como hembras, ninfas.	Sin información	<i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Parece haber desplazado a <i>C. lectularius</i> en esas regiones. Es resistente a los insecticidas utilizados contra <i>C. lectularius</i> . Los especímenes tenían un comportamiento atípico durante el día posiblemente por la	2015-2016

		Ivanovskoe, Basmanniy, Novokosino, Bogorodskoe), Pueblo de Domodedovo, Smolensk y Republica de Mordovia: Saransk (Respublikanskaya)						cantidad de calor disponible.	
(416)	Italia	Perugia	1 apartamento	2 machos y 3 hebras	2 personas adultas, 1 niño	<i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Cuadro e infestación comenzó después de la visita de un familiar de Brasil. Tratamiento realizado con vapor seco.	2019
(695)	España	Barcelona	Hotel	13 especímenes, 5 ninfas y 8 adultos (5 machos y 3 hembras)	Sin información	<i>Cimex hemipterus</i>	Sin información	Se siguieron protocolos propios de la empresa	2020
(791)	Francia	Varias regiones del país	Cuarto de hotel Cuarto personal	1 hombre militar (46 años) 1 hombre esquizofrénico (69 años)	Sin información Más de 300 especímenes en todas las habitaciones	<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Dificultades de cooperación por parte de inquilinos y dueños. En una encuesta se encontró que la mayor cantidad de casos sospechados se dio en el sudeste, posiblemente por la inmigración	2007 Encuesta 2009
(792)	Eslovaquia	Bratislava	35 pacientes reportaron infestación en Apartamentos, 5 en dormitorios, 43	57 adultos y 34 niños de 102 pacientes con urticaria por artrópodos.	1 <i>Oecacius (Cimex) hirundinis</i>	<i>Oecacius (Cimex) hirundinis</i>	Sin información	Se analizaron 102 pacientes entre 2006-2015	2019

			durante vacaciones en varias regiones de Europa, centros recreacionales en Eslovaquia norte y este y centros de asilo.	56 por <i>C. lectularius</i> 1 por <i>Oeciacus hirundinis</i>	25 <i>Cimex lectularius</i>	<i>Cimex lectularius</i>			
(793)	Noruega	Lillehammer	Vivienda privada	Sin información	1	<i>C. hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2021
(517)	Francia	Paris	Viviendas familiares	Sin información	1211	<i>C. Lectularius</i> , <i>C. hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2019
(694)	Czech Republic, Switzerland & Eslovaquia	Prague, Bratislava, Genève	Hoteles, viviendas, refugios, centros de acogida	Sin información	566	<i>C. Lectularius</i> , <i>C. hemipterus</i>	Sin información	Sin información	2002-2020

Anexo E - Infestaciones y Reportes de Parasitismo por parte de las chinches de cama en Sur América

Ref.	País	Región	Habitáculos Infestados	Personas afectadas	Número de insectos	Especia	Inmobiliaria infestada	Observaciones	Año
Sur América									
(794)	México	Torreón, Coahuila	2% de 1000 localizaciones	Sin información	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Cama, Inmuebles	Muestreo aleatorio 250 localizaciones en cuatro zonas	2018
(795)	México	Lerdo, Durango	2% de 1000 localizaciones	Sin información	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Colchones y bases de Cama, zoclos, papel tapiz, sillones, tapetes, closet, marcos fotográficos, grietas en paredes.	Sin información	
(796)	Argentina Chile Uruguay	Caba, Buenos Aires, Chaco, Catamarca, Chubut, Córdoba, Entre Ríos, La Pampa, Mendoza, Neuquén, Río Negro, San Juan, San Luis, Santa Cruz, Santa Fe, Tierra del Fuego, Tucumán. Puerto Mont Montevideo	Hoteles, casas de familia e incluso establecimientos sanitarios	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Encuestas a Empresas de Control de Plagas	2012-2013
(797)	Brasil	Rio de Janeiro	Residencia nueva, en el Barrio Lapa Hotel en Barrio Catete	1 paciente masculino de 48 años	Sin información	<i>C. hemipterus</i>	Sin información. En el segundo caso se encontraron huevos, imagos y ninfas	El paciente trajo los especímenes	2013

				1 paciente masculino de 51 años					
(798)	Mexico	Torreón, Coahuila	3% de 1000 sitios	Sin información	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	La discusión y hallazgos son similares a los publicados en el siguiente estudio (795)	2015
(799)	Argentina	NA	Hoteles	3 casos importado de Uruguay	Sin información	<i>Sin información</i>	Sin información	Sólo uno sólido, los dos otros casos con evidencia circunstancial	2012
(800)	Mexico	Ciudad de México	Vivienda personal	1 caso	1 espécimen	<i>Cimex lectularius</i>	1 adulto	Posible adquisición de infestación: Bus.	2017
(358)	Costa Rica	Heredia	1 apartamento	Sin información	25 especímenes (4 machos, 4 hembras y 16 ninfas)	<i>C. lectularius</i>	Sin información	No había reportes previos por más de 20 años. Posible origen europeo.	2017
(801)	Brasil	Región Metropolitana de Natal	Alberge público	Sin información	110 insectos	<i>C. lectularius</i>	No claro	Primer reporte para el noreste del país	2019
(802)	Brasil	Sao Paulo	Sin información	1 paciente de 19 años	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Sin información	2011
(803)	Brasil	Belo Horizonte	16 ocurrencias de infestaciones	Sin información	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Camas, armazones	2010-2016
(355)	Brasil	Rio de Janeiro	1 escuela	Sin información	Sin información	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Camas, armazones	2013-2014
(804)	Brasil	Rio Grande do Sul	1 residencia del Centro de la Ciudad 1 apartamento del centro de Santa María	Por lo menos 3 personas.	Sin información	<i>Ornithocoris</i> spp.	Sin información	Artículo llama a los Chinchas como ácaros	2004

				1 persona					2005
(357)	Colombia	Municipios de Restrepo y Villavicencio	Dos chozas	Sin información	3 especímenes	<i>C. hemipterus</i>	Sin información	Sin información	1937
(109)	Brasil	Sao Paulo	369 registros de Infestaciones (68.04% residencias, 31.95% establecimientos comerciales o de servicios)	Sin información	354 especímenes	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Sin información	2004-2009
(356)	Colombia	Municipio de Tobia	Sin información	Sin información	Sin información	<i>C. hemipterus</i> , <i>C. lectularius</i>	Sin información	Sin información	1937
(417)	Colombia	Climas cálidos del país	Sin información	Sin información	Sin información	<i>C. lectularius</i> , <i>C. hemipterus</i> (<i>C. foedus</i>)	Sin información	Sin información	1953
(805)	Chile	Santiago	Residencia personal	1 paciente de 58 años	Sin información	<i>Cimex lectularius</i>	Cama	Prurigo ampollar	2010
	Chile	Región de Magallanes				<i>Cimex lectularius</i>	Sin información	Primer reporte en regiones tan al sur de Chile	2015
(806)	México	Mérida, Yucatán	Sin información	Sin información	14 especímenes (4 machos, 6 hembras y 4 ninfas)	<i>C. lectularius</i>	Sin información	Así como en Costa Rica, las poblaciones están relacionadas con <i>C. lectularius</i> de China.	2020

Anexo F – Encuesta a cada una de las Infestaciones

DOCTORADO EN PARASITOLOGÍA HUMANA Y ANIMAL
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BROTES RECIENTES DE CHINCHE DE CAMA,
CIMEX SPP., EN COLOMBIA Y EN ESPAÑA
Julián Felipe Porras Villamil, MD, MSc, FETP
Tel: 3107728080

Código del Brote ¹ : _____

Fecha de entrevista: _____

LOCALIZACIÓN Y TEMPORALIDAD DEL BROTE

Región de Ocurrencia del Brote: _____

Departamento de Ocurrencia del Brote: _____

Municipio o Ciudad de Ocurrencia del Brote: _____

Área de Ocurrencia del Brote (Urbana, Rural, Periurbana): _____

CARACTERÍSTICAS DEL BROTE

Fecha de Detección del Brote: _____

Fecha de Resolución del Brote: _____

Tipo de vivienda o habitáculo: _____

¹ Este código se realizará de la siguiente manera Año, Mes, Día, Número de Brote (ejemplo Año = 21 Mes = 01 Día = 15 Brote = 01)

Tratamiento o Medida de Control Utilizada: _____

Tratamiento o Medida de Prevención Utilizada: _____

Número de Personas Afectadas / Total²: _____

Número de unidades familiares por habitáculo: _____

Número de Insectos Encontrados: _____ **Número de Huevos:** _____ **Número de**

Ninfas: _____ **Número de Adultos:** _____

Distancia entre el lugar de reposo y sitio de la colonia: _____

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Ocupación de las Personas de la vivienda: _____

Estrato o nivel socioeconómico colombiano³: 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____ 5: _____ 6: _____

NS/NR: _____ NA: _____

Clasificación Socioeconómica Europea⁴: I: _____ II: _____ III: _____ IV: _____ V: _____ VI: _____

VII: _____ VIII: _____ IX: _____ X: _____ NS/NR: _____ NA: _____

Etnia de las personas afectadas:

² Es el número de personas que sufren por las picaduras o parasitismo de estos insectos sobre el número total de personas en el habitáculo. Por ejemplo, 3 personas sufrieron picaduras y hay 5 personas en el habitáculo, colocar 3/5.

³ En Colombia el estrato se basa en las condiciones de la vivienda, el entorno y la funcionalidad urbana en la que esta se encuentra, los entes gubernamentales lo utilizan para graduar los impuestos, se encuentran en las diferentes facturas de impuestos. **Estrato 1** es Bajo-Bajo, **Estrato 2** es Bajo, **Estrato 3** Medio-Bajo, **Estrato 4** Medio, **Estrato 5** es Medio-Alto y **Estrato 6** es Alto. Los primeros tres Estratos (Estratos 1, 2 y 3) se consideran como estratos bajos ya que reciben subsidios y ayudas gubernamentales.

⁴ Este estará basado en la Clasificación Socioeconómica Europea. Clase I, Grandes empleadores, directivos y profesionales de nivel alto, Clase II, Directivos y profesionales de nivel bajo, Clase III, Empleados de cuello blanco de alto nivel, Clase IV, Pequeños empleadores y trabajadores autónomos no agrícolas, Clase V, Trabajadores autónomos agrícolas, Clase VI, Supervisores y técnicos de rango inferior, Clase VII, Trabajadores de los servicios y comercio de rango inferior, Clase VIII, Trabajadores manuales cualificados, Clase IX, Trabajadores no cualificados y Clase X, Excluidos del mercado de trabajo y parados de larga duración (basado en Informe España 2011: Una interpretación de su realidad social, Fundación Encuentro CECS)

Caucásica/Blanca: ____ Mestizo: ____ Indígena: ____ Mulata: ____
Afrodescendiente/Afro: ____ Raizal: ____ Palenquera: ____ ROM/Gitano: ____
Ninguna: ____ Otra: ____ Cual: _____

Si es indígena:

A qué comunidad indígena pertenece: _____

Tipo de vivienda en la que habita:

Rural: _____ Urbana: _____

Periurbana: _____

Número de habitantes en la vivienda: ____

Material _____ del _____ Techo: _____

Material _____ del _____ Piso: _____

Presencia de alfombra: _____

ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS DE LA INFESTACIÓN

Tipo de Inmobiliaria Infestada: _____

Colchón: Si: ____ No: ____

Tomacorriente: Si: ____ No: ____

Papel tapiz: Si: ____ No: ____

Sillón: Si: ____ No: ____

Otra: Si: ____ No: ____Cuál: _____

Número de Muebles infestados: _____

Material de Inmobiliaria (de los muebles) Infestada: _____

Distribución de la Infestación en el Habitaciónulo: _____

Lugar donde se encuentra la colonia (distancia de la colonia al sitio de alimentación):

Hubo cambio de domicilio reciente: Si: ____ No: ____ Cuando fue el cambio: _____

Compra de Inmuebles de Segunda: Si: ____ No: ____ Cuando fue la compra: _____

Origen de la Compra: _____

Recolecta de enseres: Si: ____ No: ____ Dónde: _____ Fecha de
Recolecta: _____

Viajes recientes: Si: ____ No: ____ A qué región: _____ Que medio de
transporte: _____ Por cuanto tiempo: _____

Presencia reciente de extranjeros: Si: ____ No: ____ Hace cuanto (días): ____ Duración
de la estancia: _____

Antecedentes de Interés de los anteriores ocupantes:

Hábitos de limpieza

Cada cuanto llevan a cabo la limpieza del habitáculo: _____

Cada cuanto llevan a cabo medidas preventivas del habitáculo:

Con que productos limpian el habitáculo: _____

¿Usan insecticidas? Si: ____ No: ____ Cual: _____

Cada cuanto lo utilizan: _____

Como aplican el insecticida: _____

Dónde lo Aplican: _____

CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES FRENTE A LA INFESTACIÓN

¿Cuáles son los problemas de salud sentidos por las personas afectadas por la infestación?

¿Cuál es su nivel de conocimiento con respecto al Chinche de Cama?

¿Reconocen las personas afectadas el problema del Chinche de Cama? ¿Reconocen al Chinche de Cama?

¿Es esta la primera infestación? Si no es así, ¿Cuántas infestaciones adicionales ha tenido?

¿Cuál es su nivel de preocupación con respecto a la infestación?

¿Ha buscado los servicios de una empresa antiplagas? ¿cuántas veces? ¿fue efectiva?

¿Cómo creen que ocurrieron las infestaciones? ¿Cuál creen que es el origen de estos insectos?

Anexo G – Encuesta a Empresas de Control y Manejo Integrado de Plagas

DOCTORADO EN PARASITOLOGÍA HUMANA Y ANIMAL

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE BROTES RECIENTES DE CHINCHE DE CAMA,

CIMEX SPP., EN COLOMBIA Y EN ESPAÑA

Julián Felipe Porras Villamil, MD, MSc, FETP

Tel: 3107728080

Fecha: _____

Nombre de la Empresa: _____

Cuántas personas trabajan en la empresa: _____

Áreas de cobertura de fumigación (coloque el nombre de los departamentos o municipios):

Cuántos años ha estado activa la empresa: _____

Ha fumigado contra Chinche: Si: ____ No: ____

Si ha fumigado contra Chinchas, aproximadamente cuántas veces fumiga contra ellos en el año: _____

Si ha fumigado contra Chinchas en que áreas lo ha hecho:

- ☐ Urbana: Si: ____ No: ____
- ☐ Periurbana: Si: ____ No: ____
- ☐ Rural: Si: ____ No: ____
- ☐ Todas: Si: ____ No: ____

¿Ha tenido que fumigar una misma infestación más de tres veces?: Si: ____ No: ____

¿Cuál cree usted que es el nivel de presencia de Chinchas de Cama en la región que la empresa cubre?:

- ☐ No existen: ____
- ☐ Muy raros: ____
- ☐ Raros: ____
- ☐ Comunes: ____
- ☐ Muy comunes: ____

¿Cuál cree usted que es el nivel de presencia de Chinchas de Cama en Colombia?:

- ☐ No existen: ____
- ☐ Muy raros: ____
- ☐ Raros: ____
- ☐ Comunes: ____
- ☐ Muy comunes: ____

Cree usted que las chinchas de cama son más comunes ahora que en años anteriores: Si: ____
No: ____

Si usted cree que las chinchas de cama son más comunes ahora, cuáles cree que son las razones:

- ☐ Resistencia: Si: ____ No: ____
- ☐ Migración: Si: ____ No: ____
- ☐ Poca vigilancia: Si: ____ No: ____
- ☐ Todas: Si: ____ No: ____
- ☐ Otra: _____

Realizó desinfecciones en los siguientes establecimientos durante los siguientes años:

Año	Hoteles	Refugios	Hostales	Hoteles de Paso	Residencias privadas	Edificios de Oficina	Edificios Industriales	Prisiones	Otros	Cuales	# total de tratamientos
2000	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2001	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2002	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2003	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2004	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2005	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2006	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2007	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2008	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2009	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2010	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2011	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2012	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2013	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2014	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2015	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2016	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2017	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2018	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2019	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		
2020	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No		

¿Cuál es el tipo de Inmobiliaria más comúnmente Infestada?: _____

¿Qué tipo inmobiliaria han encontrado infestada?

Colchón: Si: _____ No: _____

Tomacorriente: Si: _____ No: _____

Papel tapiz: Si: _____ No: _____

Sillón: Si: _____ No: _____

Otra: Si: _____ No: _____Cuál: _____

¿Qué tipo de insecticida utiliza?: _____

Ha encontrado algún insecticida que fuera ineficaz para el tratamiento de Chinchas de

Cama: Si: ____ No: ____ Cual: _____

Utiliza otras medidas de control: Si: ____ No: ____

Cuales:

- Aspirar: Si: ____ No: ____
- Rellenar hoyos y agujeros: Si: ____ No: ____
- Desechar inmuebles viejos: Si: ____ No: ____
- Calor: Si: ____ No: ____
- Vapor: Si: ____ No: ____
- Otras: Si: ____ No: ____ Cuál: _____

Por favor, de acuerdo con su opinión, clasifique las siguientes plagas en orden de importancia, asígneles un valor del 1 (más importante) a 16 (menos importante) sin repetir números

- Cucarachas: ____
- Mosquitos: ____
- Pulgas: ____
- Chinchas de Cama: ____
- Pitos o Triatominos: ____
- Garrapatas: ____
- Termitas: ____
- Roedores: ____
- Palomas: ____
- Abejas: ____
- Moscas: ____
- Escarabajos: ____
- Gorgojos: ____
- Psócidos: ____

- Cochinillas: ____
- Pez de plata: ____

En su opinión ¿las infestaciones provocadas por las chinches de cama deberían estar vigiladas por el Sistema de Salud Pública?

¿Cuál es el proceso que utilizan cuando encuentran una infestación secundaria a Chinches de Cama?

Anexo H- Protocol B for Cimex DNA extraction.

Modified protocol from Törjék, O., Bucherna, N., Kiss, E., Homoki, H., Finta-Korpelová, Z., *et al.* (2002). Novel male-specific molecular markers (MADC5, MADC6) in hemp. *Euphytica*, 127(2), 209-218. (684)

Extraction buffer

1. Tris HCL 100 mM pH 8.0
2. NaCL 500 mM
3. EDTA 50 mM pH 8.0

Extraction

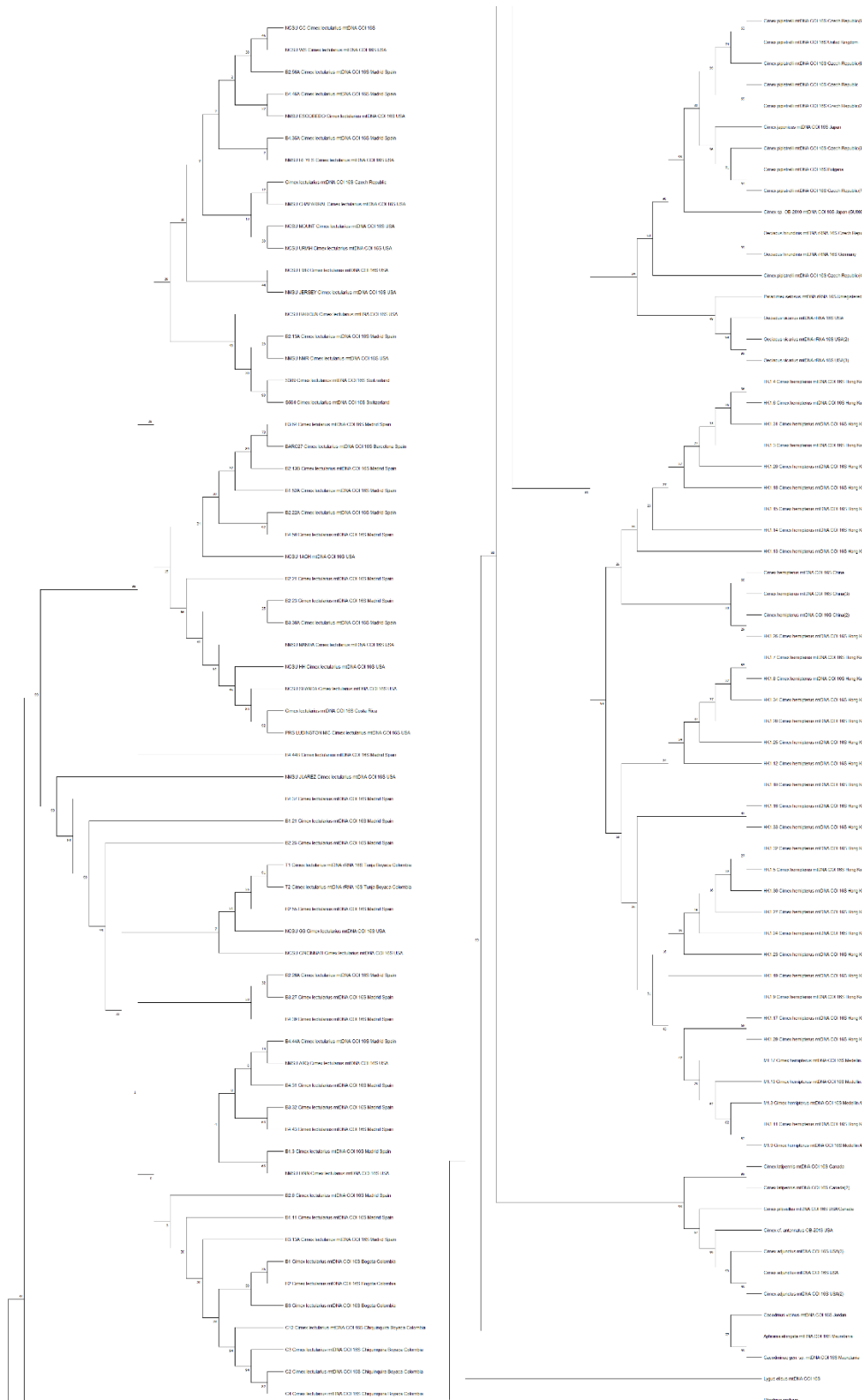
- Heat oven to 65°C to preheat the Extraction Buffer.
- Dry sample at room temperature for 24 hours
- Label 1.5 and 2 mL eppendorf tubes with the code assigned to each sample.
- Use a complete specimen
- Place it at the bottom of the 2 mL eppendorf tube.
- Spray the material with liquid nitrogen.
- Add 240 µL of extraction buffer (previously heated to 65°C) to the pulverized material.
- Add 60 µl of SDS 10 %.
- Add 4 µl of Proteinase K (20 mg/ml).
- Vortex for 1 minute.
- Incubate for 3 hours at 65°C.
- Add 4 µl of RNase (10 mg/ml).
- Vortex for 1 minute.
- Incubate at room temperature for 10 min.
- Add 160 µl of cold 5 M potassium acetate pH 5.3.
- Incubate at 0°C for 20 min.
- Centrifuge for 20 min at 13000 rpm at 4°C.

Precipitation:

- Transfer the supernatant (without generating disturbance in the organic phase) to a new 1.5 ml tube.

- Add 1/10 volume of cold sodium acetate pH 5.2.
- Add 400µl of cold 96% ethanol and mix gently without vortexing.
- Incubate at -20°C for 20min.
- Centrifuge for 10 min at 9200rpm at 4°C.
- Discard the supernatant.
- Add 400µl of cold 70% ethanol, detach pellet, centrifuge at 9200rpm for 5 min at 4°C.
- Discard supernatant
- Add 400µl of cold 70% ethanol, detach pellet, centrifuge at 9200rpm for 5 minutes at 4°C.
- Discard supernatant
- Allow excess ethanol to evaporate by incubating at 55°C for 10 - 15 minutes.
- Resuspend pellet in 50 µl TE buffer or sterile distilled water.
- Incubate at 55°C for 60 minutes.
- Finally store at -20 °C for further analysis.

Anexo I – -Concatenated COI and 16S rRNA Neighbor Joining Tree



Anexo J – Números de Acceso Genbank con más de 99% de homología

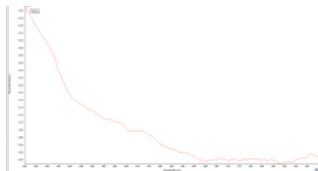
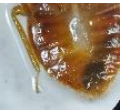
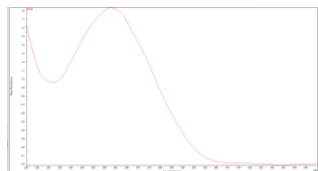
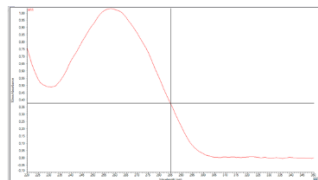
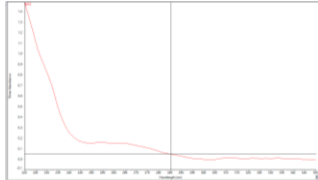
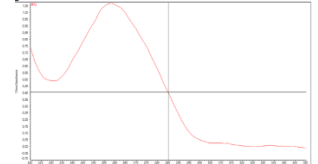
COI genes sequences	Accession Number	GenBank Accession Numbers	Homology
B2.55	OR115480	NC_030043.1 , GU985525.1	99.67%
GS	OR115451		
TUNJA	OR115492 to OR115493	NC_030043.1 , GU985525.1	99.67%
B3.32, B4.43	OR115458 and OR115463	NC_030043.1	100%
Bogota,	OR115438, OR115443, OR115454	JQ739180.1	100%
Chiquinquirá,	OR115470 to OR115474		
B3.27, B4.39, B1.11,	OR115456 and OR115462		
B1.3, B2.13A, B4.31, B4.44A,	OR115439, OR115441, OR115444, OR115460, OR115464	NC_030043.1 and JQ739180.1	99.83% and 99.67%
Dinn	OR115477		
B2.22, B4.50	OR115447, OR115467	KJ937988.1	100%
B2.13B, B3.64, Barcelona	OR115445, OR115459, OR1151468	GU985523.1	100%
Shanda, Ludington	OR115491, OR115487	MN271345.1	100%
B2.56A, B4.46A,	OR115452, OR115466	MF161525.1	100%
CC,	OR115474		
Winfield,	OR115494		
Chaparral	OR115475		
WS,	OR115495		
Montair	OR115485		
B4.35,	OR115461		
Juarez, Escobedo, Reyes,	OR115488, OR115483 and OR115478	JQ739180.1	100%
Albuquerque	OR115437		
Concord,	OR115494		
B2.13B,	OR115445		
NMR,	OR115486	MK141705.1	100%
Beroun, Suiza	OR115469, OR115489 and OR115490		
Medellin	OR113042 to OR113045	MT423992.1	99.25%
		MG770889.1	

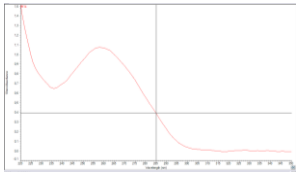
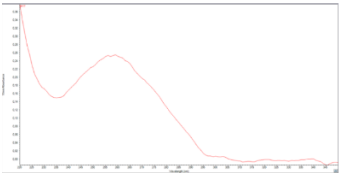
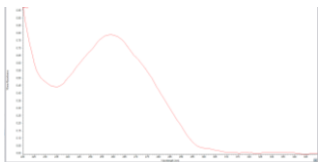
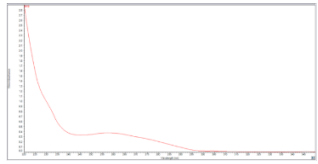
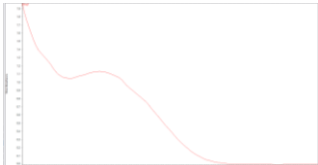
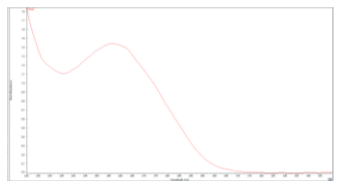
Hong Kong	OR113012 to OR113041	MT423992.1	100%
		MG770889.1	
16S genes sequences	Accession Number	GenBank Accession Numbers	Homology
Bogota	OR116614 to OR116614	JQ739180.1	100%
Chiquinquirá	OR116617 to OR116620		
Tunja	OR116621 to OR116622		
Medellin	OR116477 to OR116481	MT362654.1, MN946488.1	100%
B4.38, B2.25	OR116667, OR116669	JQ739180.1	99.83%
		NC_030043.1	99.67%
		KJ937992.1	
B3.32, B4.43,	OR116661, OR116666	MF161526.1, NC_030043.1	99.84%
Jersey,	OR116634		
Ludington,	OR116642		
Shanda	OR116637		
B4.46, B2.22, B2.26, B2.27, B4.39, B4.50	OR116660, OR116672, OR116671, OR116662, OR116665, OR116667	NC_030043.1	98.85%
CC, Winfield, WS	OR116625, OR116638, OR116640		
Cincinnati	OR116627		
B3.13A, B2.12A, B1.11, B1.21, B1.31, B2.55, B2.13B, B3.64, B4.35, B4.44, Barcelona	OR116649, OR116653, OR116657, OR116653, OR116664, OR116663, OR116660, OR116668, OR116658, OR116659, OR116646	MN271345.1	99.68%
Albuquerque, Dinn, Manda, NMR	OR116624, OR116628, OR116635, OR116636	NC_030043.1	99.50%
Juarez, Escobedo, Reyes	OR116629, OR116630, OR116641		
Beroun, GS, Suiza	OR116623, OR116632, OR116644 to OR116645		
Concord,	OR116624	MF161525.1	99.52%
B2.20, B3.30, B1.8A, B1.8B, B4.37, B4.44B	OR116651, OR116652, OR116670, OR116668, OR116658		
Hong Kong	OR116477 to OR116481	MT362654.1, MN946488.1	100%
B3.13A, B2.12A, B1.11, B1.21, B1.31, B2.55, B3.64B4.31, B2.13B, B2.55, B3.64, B4.31, B4.35, B4.44, Barcelona	OR116649, OR116653, OR116657, OR116653, OR116664, OR116663, OR116660, OR116668, OR116658, OR116659, OR116646	MN271345.1	99.68%
Chaparral	OR116626	NC_030043.1	100%
Albuquerque, Dinn, Manda, NMR	OR116624, OR116628, OR116635, OR116636	NC_030043.1	99.50%
Juarez, Escobedo, Reyes	OR116629, OR116630, OR116641		
Beroun, GS, Suiza	OR116623, OR116632, OR116644 to OR116645		
Concord,	OR116624	MF161525.1	99.52%

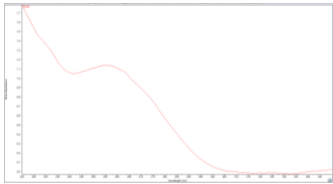
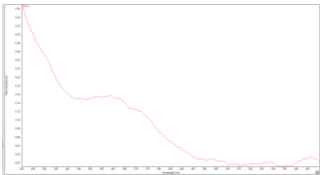
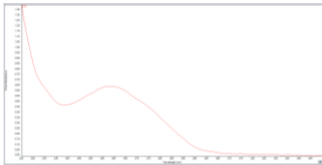
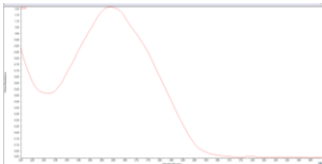
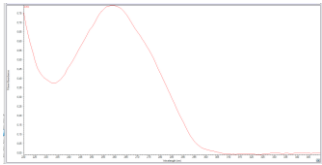
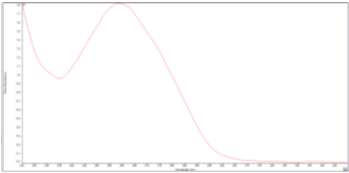
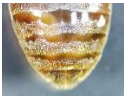
B2.20, B3.30, B1.8A, B1.8B, B4.37, B4.44B	OR116651, OR116652, OR116670, OR116668, OR116658		
--	--	--	--

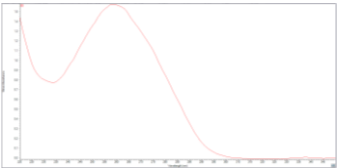
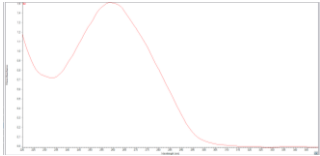
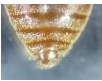
Anexo K – Resultados Nanodrop de la extracción de ADN en Colombia

ID	Nucleic Acid ng/μl	260/280	260/230	Phenotype	Sex	Curve	Pronoto 4X	Sexo 4X
M1	6.3	2.75	0.33	<i>Cimex hemipterus</i>	Male			
M2	5.9	2.52	0.13	<i>Cimex hemipterus</i>	Male			
M3	30.4	0.96	0.24	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M3.2	4.9	1.76	0.21	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M5	5.1	1.71	-9.01	<i>Cimex hemipterus</i>	Male			
M6	7.9	1.41	1.02	<i>Cimex hemipterus</i>	Male			
M3e	72.5	1.75	1.27	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M4	52.6	1.81	1.19	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M5	5.1	1.56	1.03	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			

M6	8.3	1.52	1.1	<i>Cimex hemipterus</i>	Nymph			NA
M7	5.1	2.41	0.33	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M8	90.9	2.14	1.88	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M11	51.2	1.87	2.09	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M12	7.5	2.10	0.18	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M13	52.9	1.83	2.15	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			

M14	53.2	1.91	1.40	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M17	12.6	1.99	1.47	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M18	39.2	1.88	1.66	<i>Cimex hemipterus</i>	Female			
M19	18.5	1.84	0.37	<i>Cimex hemipterus</i>	Male			
C1	54.4	1.89	0.84	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
C2	71	1.93	1.21	<i>Cimex lectularius</i>	Female			

C3	55.3	1.96	0.81	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
C4	7.6	2.10	0.60	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
C5	31.7	1.83	1.02	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
C6	60.5	1.88	2.33	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
C7	39.5	1.86	2.01	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
B1	90.5	1.74	1.83	<i>Cimex lectularius</i>	Female			

B2	78.3	1.86	1.96	<i>Cimex lectularius</i>	Female			
B3	75.2	1.87	2.04	<i>Cimex lectularius</i>	Male			

Anexo L – Caracterización de las cepas utilizadas para los análisis de resistencia

STRAIN	HAPLOTYPE	ESTERASE ACTIVITY	TRANSFERASE ACTIVITY	P450 COMPLEX ACTIVITY	Species	Year captured	Place Captured
		Times against Harlan	Times against Harlan	Times against Harlan			
		<i>p</i> -value	<i>p</i> -value	<i>p</i> -value			
Harlan	A	Baseline	Baseline	Baseline	<i>Cimex lectularius</i>	1972	Fort Dix (NJ)
Albuquerque	C	Más baja	Más alta	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2017	Albuquerque (NM)
		0,58	1,81	1,76			
		0,8242	0,0692	0,4087			
Manda	C	Similar	Similar	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	2019	Socorro (NM)
		1,03	1,11	0,84			
		1,0000	1,0000	1,0000			
Reyes	C	Similar	Similar	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	2019	Juarez, Mexico
		1,04	0,85	0,92			
		1,0000	1,0000	1,000			
Juarez	B	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2019	Juarez, Mexico
		2,53	0,79	2,55			
		0,0036	1,0000	0,0847			
Escobedo	C	Más alta	Más alta	Más baja	<i>Cimex lectularius</i>	2019	Juarez, Mexico
		3,06	3,35	0,84			
		<0,001	<0,001	1,000			
Dinn	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2020	Las Cruces (NM)
		0,97	0,58	1,18			
		1,000	0,9067	1,000			
NMR	C	Similar	Similar	Similar			

		1,07	0,98	0,88	<i>Cimex lectularius</i>		Las Cruces (NM)
		0,0874	1,0000	0,6107			
Cincinnati	A	Similar	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2012	Cincinnati (OH)
		0,89	0,42	3,57			
		1,0000	0,4005	<0,001			
HH	A	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	1972	Fort Dix (NJ)
		0,65	0,70	1,53			
		0,9432	0,9900	0,9024			
GS	A	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	1960	Monheim, Germany
		0,43	0,37	3,05			
		0,4221	0,3200	<0,001			
WS	C	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2008	Winston Salem (NC)
		1,63	0,11	1,54			
		0,2761	0,0326	0,8847			
Winfield	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2021	Winfield (PA)
		0,81	0,13	2,58			
		1,0000	0,3875	0,0019			
Shanda	B	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2017	Raleigh, NC
		1,29	0,22	5,83			
		0,9925	0,1221	<0,001			
FMR	C	Similar	Más alta	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2017	Thomasville (NC)
		0,92	2,22	1,68			
		1,000	0,0005	0,6379			
Statesville	C	Más alta	Similar	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Statesville (NC)
		3,61	1,07	1,91			
		<0,001	1,0000	0,2384			
CC	C	Más baja	Más baja	Más alta		2009	Raleigh (NC)

		0,60	0,04	2,52	<i>Cimex lectularius</i>		
		0,8591	0,0154	0,0031			
Jersey	C	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2008	New Jersey (NJ)
		1,87	0,27	2,21			
		0,0374	0,1409	0,0382			
Beroun	B	Más alta	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2017	Beroun, Czech Republic
		1,62	0,36	2,49			
		0,3084	0,2684	0,0039			
Concord	C	Similar	Más alta	Similar	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Concord (NC)
		0,94	1,19	1,27			
		1,000	0,12	1,000			
Ludington	C	Más baja	Más baja	Más alta	<i>Cimex lectularius</i>	2018	Ludington, MI
		0,75	0,08	2,05			
		0,9984	0,0228	0,1084			
B3.21B	C+F1459C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.11B	C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.55	C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B3.46	C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.44B	A	NA	NA	NA		2022	Madrid, Spain

					<i>Cimex lectularius</i>		
B3.45	A	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.12	A	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.4A	A	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.13B	A+I936F	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.13A	A+I936F+F1459C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.3A	A	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B3.27	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.2	B+F1459C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.38	B+F1459C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain

B4.44A	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.43	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B3.32	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.37	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.50	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.3B	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.31	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.9A	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.9B	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain

B1.9C	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.7A	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.7B	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.53	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.54	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.1A	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.1B	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B3.33A	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B3.33B	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.23	B	NA	NA	NA		2022	Madrid, Spain

					<i>Cimex lectularius</i>		
B2.25	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.39	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B1.52	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.20	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B4.35	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B3.30	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
B2.56	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Madrid, Spain
BARC	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Barcelona, Catalonia, Spain
S364	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Zurich, Switzerland

S309	B	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Zurich, Switzerland
BOG	C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Bogota, Colombia
TUNJ	B+I936F	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Tunja, Boyaca, Colombia
CHIQ	A+I936F+F1459C	NA	NA	NA	<i>Cimex lectularius</i>	2022	Chiquinquirá, Boyaca, Colombia
<i>Cimex hemipterus</i>							
Hong Kong 1	3 mutations in II-III	Más alta	Más alta	Más alta	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
		2,87	2,07	1,35			
		<0,001	0,0040	0,9986			
Hong Kong 2	3 mutations in II-III	Más baja	Más baja	Similar	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
		0,76	0,79	0,83			
		0,9991	0,05	1,0000			
Hong Kong 3	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 4	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 5	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong

Hong Kong 6	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 7	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 8	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 9	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 10	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 11	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 12	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 13	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 14	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong

Hong Kong 15	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 16	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 17	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 18	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 19	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 20	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 21	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 22	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 23	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 24	3 mutations in II-III	NA	NA	NA		2022	Hong Kong

					<i>Cimex hemipterus</i>		
Hong Kong 25	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 26	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 27	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 28	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 29	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 30	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 31	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 32	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Hong Kong 33	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong

Hong Kong 34	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Hong Kong
Medellín	3 mutations in II-III	NA	NA	NA	<i>Cimex hemipterus</i>	2022	Medellín, Antioquia, Colombia

Anexo M –Test de Dunnett con corrección de Holm y Benjamini & Yekutieli

DUNNETT TEST - ACTIVIDAD P450					HOLM	BENJAMIN & YEKUTIELI
COMPARACIÓN	DIFFERENCIA	INTERVALO DE CONFIANZA		P-VALUE		
		INFERIOR	SUPERIOR			
Concord-Control	1.46716	-4.98553	7.91984	1.00000	1.00000	1.00000
ABQ-Control	4.18572	-2.26697	10.63840	0.48100	1.00000	1.00000
BAROUN-Control	8.19619	1.74351	14.64888	0.00389	0.06906	0.05498
CC-Control	8.34527	1.89259	14.79796	0.00307	0.05644	0.05092
CINCINATI-Control	14.15175	7.69906	20.60443	0.00000	0.00000	0.00000
DINN-Control	0.99911	-6.21521	8.21343	1.00000	1.00000	1.00000
ESCOBEDO-Control	-0.87919	-7.33187	5.57350	1.00000	1.00000	1.00000
FMR-Control	3.74932	-2.70336	10.20201	0.63800	1.00000	1.00000
GS-Control	11.27782	4.82514	17.73051	0.00001	0.00028	0.00038
HH-Control	2.92433	-3.52835	9.37702	0.90200	1.00000	1.00000
JERSEY-Control	6.65827	0.20559	13.11096	0.03820	0.60946	0.44185
JUAREZ-Control	8.51030	-0.61517	17.63578	0.08470	1.00000	0.85370
LUDINGTON-Control	5.80171	-0.65098	12.25439	0.10800	1.00000	0.97733
MANDA-Control	-0.86491	-7.31759	5.58778	1.00000	1.00000	1.00000
STATESVILLE-Control	5.02921	-1.42347	11.48190	0.23800	1.00000	1.00000
NMR-Control	3.82270	-2.62999	10.27538	0.61100	1.00000	1.00000
REYES-Control	-0.42429	-7.63861	6.79003	1.00000	1.00000	1.00000
SHANDA-Control	26.56111	20.10842	33.01379	0.00000	0.00000	0.00000
WINFIELD-Control	8.71297	2.26029	15.16566	0.00188	0.03027	0.03234
WS-Control	2.99847	-3.45421	9.45116	0.88500	1.00000	1.00000
HK1-Control	1.90980	-4.54289	8.36248	0.99900	1.00000	1.00000
HK2-Control	-0.93322	-7.38591	5.51946	1.00000	1.00000	1.00000

DUNNETT TEST - ACTIVIDAD ESTERASAS					HOLM	BENJAMIN & YEKUTIELI
COMPARACIÓN	DIFFERENCIA	INTERVALO DE CONFIANZA		P-VALUE		
		INFERIOR	SUPERIOR			
Concord-Control	-9.36836	-146.89649	128.15978	1.00000	1.00000	1.00000
ABQ-Control	-68.48753	-206.01567	69.04060	0.82400	1.00000	1.00000
BEROUN-Control	101.18552	-36.34261	238.71366	0.30800	1.00000	1.00000
CC-Control	-65.94340	-203.47154	71.58473	0.85900	1.00000	1.00000
CINCINATI-Control	-18.35776	-155.88589	119.17037	1.00000	1.00000	1.00000
DINN-Control	-5.41877	-159.17990	148.34236	1.00000	1.00000	1.00000
ESCOBEDO-Control	336.67871	199.15058	474.20684	0.00000	0.00000	0.00000
FMR-Control	-13.40767	-150.93581	124.12046	1.00000	1.00000	1.00000
GS-Control	-92.98242	-230.51055	44.54571	0.42200	1.00000	1.00000
HH-Control	-57.96353	-195.49166	79.56460	0.94300	1.00000	1.00000
JERSEY-Control	142.20484	4.67670	279.73297	0.03740	0.67851	0.61215
JUAREZ-Control	249.84257	55.34841	444.33672	0.00356	0.06809	0.07275
LUDINGTON-Control	-41.24425	-178.77239	96.28388	0.99800	1.00000	1.00000
MANDA-Control	5.51442	-132.01371	143.04256	1.00000	1.00000	1.00000
STATESVILLE-Control	426.31657	288.78844	563.84471	0.00000	0.00000	0.00000
NMR-Control	127.67850	-9.84964	265.20663	0.08740	1.00000	1.00000
REYES-Control	6.62265	-147.13848	160.38378	1.00000	1.00000	1.00000
SHANDA-Control	46.87591	-90.65223	184.40404	0.99200	1.00000	1.00000
WINFIELD-Control	-30.86767	-168.39581	106.66046	1.00000	1.00000	1.00000
WS-Control	103.81529	-33.71285	241.34342	0.27600	1.00000	1.00000
HK1-Control	306.30569	168.77755	443.83382	0.00000	0.00000	0.00000
HK2-Control	-39.37152	-176.89965	98.15661	0.99900	1.00000	1.00000

DUNNETT TEST - ACTIVIDAD TRANSFERASAS					HOLM	BENJAMIN & YEKUTIELI
COMPARACIÓN	DIFFERENCIA	INTERVALO DE CONFIANZA		P-VALUE		
		INFERIOR	SUPERIOR			
Concord-Control	161.90804	-575.60937	899.42545	1.00000	1.00000	1.00000
ABQ-Control	707.04096	-30.47645	1444.55840	0.06930	1.00000	0.79430
BEROUN-Control	-560.60157	- 1298.11900	176.91584	0.26800	1.00000	1.00000
CC-Control	-836.82818	- 1574.34560	-99.31077	0.01550	0.29382	0.31392
CINCINATI-Control	-506.43319	- 1243.95060	231.08422	0.40100	1.00000	1.00000
DINN-Control	-371.45808	- 1196.02760	453.11145	0.90700	1.00000	1.00000
ESCOBEDO-Control	2056.49260	1318.97520	2794.01000	0.00000	0.00000	0.00000
FMR-Control	1062.51440	324.99699	1800.03180	0.00054	0.01153	0.02229
GS-Control	-537.64219	- 1275.15960	199.87522	0.32000	1.00000	1.00000
HH-Control	-258.02921	-995.54662	479.48820	0.99000	1.00000	1.00000
JERSEY-Control	-635.31896	- 1372.83640	102.19844	0.14100	1.00000	1.00000
JUAREZ-Control	-179.71852	- 1222.72560	863.28860	1.00000	1.00000	1.00000
LUDINGTON-Control	-804.01055	- 1541.52800	-66.49314	0.02290	0.41211	0.37181
MANDA-Control	92.12076	-645.39664	829.63817	1.00000	1.00000	1.00000
STATESVILLE-Control	65.19585	-672.32156	802.71325	1.00000	1.00000	1.00000
NMR-Control	-43.79888	-781.31628	693.71853	1.00000	1.00000	1.00000
REYES-Control	-3.86515	-828.43467	820.70438	1.00000	1.00000	1.00000
SHANDA-Control	-650.58085	- 1388.09830	86.93656	0.12200	1.00000	1.00000
WINFIELD-Control	-511.07260	- 1248.59000	226.44481	0.38800	1.00000	1.00000
WS-Control	-774.44214	- 1511.95960	-36.92473	0.03260	0.55467	0.44155
HK1-Control	938.20171	200.68430	1675.71910	0.00400	0.07778	0.10526
HK2-Control	-240.19888	-977.71628	497.31853	0.99600	1.00000	1.00000

